UNIVERSITÉ DE PARIS VI

FACULTÉ DE MÉDECINE PITIÉ-SALPÊTRIÈRE

Année 1973 **THÈSE** Nº 130

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'état)

PAR

Jean - Daniel RAINHORN

Né le 29 Janvier 1945 à Boulogne-Billancourt -92-

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE

LES HYPOTHERMIES

AU COURS DES INTOXICATIONS MEDICAMENTEUSES AIGUES

(A propos de 80 Observations)

Président : Monsieur M. GOULON, Professeur

UNIVERSITÉ DE PARIS VI

FACULTÉ DE MÉDECINE PITIÉ-SALPÊTRIÈRE

Année 1973 **THÈSE** N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'état)

PAR

Jean - Daniel RAINHORN

Né le 29 Janvier 1945 à Boulogne-Billancourt -92-

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE

LES HYPOTHERMIES

AU COURS DES INTOXICATIONS MEDICAMENTEUSES AIGUES

(A propos de 80 Observations)

Président : Monsieur M. GOULON, Professeur

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A mon Maître,

Monsieur le Professeur Maurice GOULON

qui m'a fait l'honneur d'accepter

la présidence de cette thèse.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552724_0015

A Monsieur le Professeur Agrégé François NOUAILHAT

qui m'a inspiré

le sujet de cette thèse

et en a guidé la réalisation.

Avec mes remerciements

et ma profonde reconnaissance.

TABLE DES MATIERES

I- INTRODUCTION ....p 1

II - PHYSIOLOGIE DE LA REGULATION THERMIQUE ....p 2

= Notion d'homéothermie ....p 2

= Les éléments de l'équilibre thermique ....p 4

= Commandes de la thermorégulation ....p 10

III- ETUDE ANALYTIQUE DES OBSERVATIONS ....p 14

= Circonstances de survenue ....p 14

= Températures observées ....p 17

= Toxicologie ....p 19

IV - LES GRANDES FONCTIONS ET L'HYPOTHERMIE ....p 24

1°) le Système Nerveux ....p 24

- le coma hypothermique ....p 24
- l'E.E.G. ....p 28

2°) le Système Cardio-vasculaire ....p 30

- les troubles cardiaques ....p 30
- les modifications hémodynamiques ....p 34
- irrigation sanguine et consommation d'O2p 39

3°) l'équilibre Acide-Base ....p 43

4°) le Rein ....p 50

5°) le Pancréas ....p 55

- la pancréatite ....p 55
- l'insuline ....p 59

6°) les Enzymes ....p 61

7°) l'Eau et les Electrolytes ....p 63

8°) le Sang ....p 67

V - le PRONOSTIC ....p 69

= Complications et Mortalité ....p 69

= Pronostic ....p 70

VI - TRAITEMENT ....p 71

= le traitement symptomatique ....p 71

= le Traitement épurateur ....p 74

VII - CONCLUSION ....p 75

VIII- BIBLIOGRAPHIE

INTRODUCTION

Les comas par ingestion volontaire de drogues toxiques représentent une part importante dans le recrutement des centres de Réanimation. Si l'évolution de ces comas est le plus souvent simple, même lorsqu'il s'agit de doses massives de médicaments, elle peut être marquée par de grands désordres neuro-végétatifs (respiratoires, circulatoires, thermiques, etc...).

Déja remarquées par LARREY qui notait la fréquence des morts dues au froid, les hypothermies accidentelles ont fait l'objet de nombreux travaux depuis l'observation de TOMAZEWSKI en 1938. Cependant, malgré la fréquence des hypothermies au cours des comas toxiques, peu de travaux synthétiques leur ont été consacrés (LEE 1965, LARENG 1970, GAUTIER 1972).

Nous avons donc pensé qu'il pourrait être intéressant d'étudier:

- le tableau clinique de ces comas toxiques avec hypothermie;
- les modifications biologiques et hémodynamiques dues au froid;
- les mesures thérapeutiques qui en découlent.

Nous avons réuni 80 observations où la température rectale des malades est inférieure à 35°C au cours d'intoxications médicamenteuses aigues, éliminant donc volontairement de notre étude les hypothermies accidentelles non toxiques ainsi que les hypothermies au cours des intoxications par l'oxyde de carbone qui ne comportaient pas d'associations médicamenteuses.

ooooooooooooo

RAPPEL PHYSIOLOGIQUE DE LA THERMOREGULATION

A/ N O T I O N D ' H O M E O T H E R M I E

Du point de vue de la température, on distingue chez les vertebrés supérieurs:

= les POIKILOTHERMES dont la température est variable puisque l'organisme subit passivement les fluctuations thermiques du milieu extérieur.

= les HIBERNANTS; ce sont des mammifères qui abandonnent provisoirement l'homéothermie lorque les conditions de froid leur imposent une lutte trop coûteuse, pour récupérer une thermorégulation en saison chaude. C'est un phénomène actif précédé d'une période de préparation où l'animal constitue des réserves et se met à l'abri. Enfin, il existe un dispositif thermorégulateur qui éveille l'animal lorsque la température extérieure approche de 0°C. Le rallentissement métabolique est particulièrement bien supporté par ces animaux grâce à différentes adaptations enzymatiques et à une moindre influence du froid sur le système nerveux.

= les HOMEOTHERMES; l'homme et certains animaux ont la propriété de pouvoir maintenir constante leur température centrale quelque soient les variations du milieu ambiant. Cette homéothermie nécessite un ensemble de processus que l'on regroupe sous le terme de "régulation thermique", et qui permet à ces êtres vivants d'avoir une activité indépendante des conditions climatiques et de leurs variations journalières et saisonnières.

On sait depuis ARRHENIUS que la vitesse des réactions chimiques s'accroit de façon exponentielle avec l'augmentation de la température. On sait aussi que cette courbe passe par un maximum puis redescend rapidement pour des températures plus

élevées, la chaleur exerçant alors une activité dénaturante sur les cellules. Mais si ce maximum d'efficacité des diverses réactions enzymatiques peut être variable, on conçoit qu'il existe une température optimum qui permettra à ces activités chimiques de s'exercer dans un même organisme. Cette température optimum est la température centrale de l'organisme homéotherme.

L'homme exposé nu à une température ambiante de 23° C, conserve une température rectale de 37° C alors que la température de ses pieds s'abaisse au voisinage de 27° C. Il faut donc distinguer deux régions du corps: un noyau dont la température est constante et une enveloppe dont la température est essentiellement variable.

La THERMOREGULATION s'exercera donc de façon à maintenir constante la température du noyau (viscères abdominaux et thoraciques, cerveau et une partie de la musculature) qui seul réagit comme un homéotherme.Cependant les températures des différents organes du noyau peuvent être légèrement différentes: le foie maintient sa température centrale à 1° C au dessus du rectum et le poumon environ 2° C au dessous.

Bien qu'influencée par les gros troncs veineux provenant des membres inférieurs, la température rectale représente un bon indice de la température centrale; c'est elle qui est habituellement mesurée. Chez l'homme, définie à partir de statistiques (DUBOIS 1948), la température rectale se situe en moyenne à 36° 9C; mais étant donné les nombreuses variations, on doit considérer comme normales des températures rectales comprises entre 36,5° C et 37,5° C chez le sujet adulte placé dans des conditions basales. Enfin, la température centrale présente une variation nycthémérale en relation avec les modifications de l'activité et du métabolisme. Elle peut atteindre 1° à 1,5° C chez l'homme.

B/ LES ELEMENTS DE L'EQUILIBRE THERMIQUES

Dans des conditions physiologiques, le fonctionnement de l'organisme entraine une certaine production de chaleur. De plus, le corps reçoit de la chaleur du milieu ambiant, lorsque la température de ce dernier est supérieure à la sienne. Pour maintenir l'homéothermie, il faut donc équilibrer ces gains de chaleur par des pertes qui sont indispensables. Ces pertes sont réalisées par un écoulement de chaleur du centre du corps vers la périphérie et de la surface du corps vers le milieu ambiant.

Les mécanismes de l'homéothermie peuvent s'écrire par l'équation générale (GAGGE):

$$M \pm S - E \pm R \pm C = 0$$

M= la production de chaleur de l'organisme
S= la reserve de chaleur
E= l'évaporation (perte de chaleur latente)
R= le rayonnement
C= conduction et convection

L'ensemble des facteurs de déperdition ($- E \pm R \pm C$) est égal à la production thermique M sur une période de temps assez longue. Cependant à un instant donné, il peut y avoir un décalage important entre ces deux valeurs, l'organisme pouvant céder de la chaleur ou en stocker ($\pm$ S) sans que la température du noyau varie. Ce "volant thermique" amortit considérablement les retentissements des modifications du milieu ambiant.

I - LA PRODUCTION DE CHALEUR : LA THERMOGENESE

La production de chaleur est liée aux activités métaboliques des tissus. Mais tous les tissus n'ayant pas une activité identique, on définit des foyers privilégiés de la thermogenèse.

1) Les principaux FOYERS de la thermogenèse:

On sait depuis Claude BERNARD que le foie est la région de l'organisme dont la température est la plus élevée. Il est difficile de mesurer la production thermique de cet organe sur le vivant, mais les résultats indiquent une forte participation du foie à la production calorifique totale de l'organisme dans des conditions de repos. Par contre, les diverses mesures effectuées ne révèlent pas de grandes possibilités d'activation de cette production thermique et en particulier il ne semble pas exister d'expériences convaincantes permettent d'évaluer une telle augmentation lors de la lutte contre le froid.

Le muscle squelettique, à l'opposé, présente une consommation d'oxygène très faible par unité de volume dans des conditions de repos, mais il est capable lors de l'activité motrice de multiplier cette consommation dans des proportions énormes en même temps que son irrigation. De plus, la masse même de la musculature striée (environ 40% du poids du corps) accroit l'importance de cette source de chaleur. Alors que le muscle est responsable de 20% de la consommation d'oxygène de l'organisme dans des conditions de repos, au cours de l'exercice modéré (marche), le métabolisme de repos étant multiplié par trois, la contribution du muscle périphérique s'élève à 70 à80% (BAZZET 1949). D'ailleurs, la suppression des fonctions motrices par la curarisation réduit à une valeur très faible la capacité d'augmentation métabolique au froid.

Si tous les tissus participent de façon plus modeste à la thermogénèse, il faut souligner le rôle du tissu adipeux brun qui malgré sa masse peu importante, peut développer une chaleur importante et surtout réglable (SMITH 1969).

2) La PRODUCTION de chaleur:

On mesure cette production de chaleur par calorimétrie. La quantité de calories dégagées par un individu placé dans des conditions basales, à jeun depuis plus de 24 heures, au repos complet dans une ambiance de neutralité thermique et saturée de vapeur d'eau à 29°C, se définit comme étant le métabolisme de base. Il est de 40 KCal/m^2/h ce qui correspond à 1700 KCal par jour pour un homme adulte et à 1500 KCal par jour pour une femme. Cette production de chaleur peut être multipliée par 10 et même plus dans des conditions particulières (effort musculaire).

La chaleur dont dispose l'organisme pour maintenir son équilibre thermique provient de l'énergie chimique libérée par les grosses molécules organiques au cours de leur dégradation progressive, et en particulier par le catabolisme du glucose dans le cycle tricarboxylique de Krebs par transfert d'énergie sur les composés "riches en énergie" comme l'ATP. Le stockage d'énergie dans les composés phosphorylés (phosphorylation) se fait au cours même des oxydations; il y a donc un couplage entre oxydations et phosphorylations dont le siège est la mitochondrie riche en lipoprotéines.

La chaleur peut être libérée à 3 stades différents:

= au cours du couplage des oxydations avec la phosphorilation de l'ADP en ATP;

= au cours de l'utilisation des composés phosphorés riches en énergie pour la production des différents travaux (travail de synthèse, travail musculaire, travail osmotique,...)

= soit enfin, au cours de l'annulation de ces travaux (frottements internes, abandon des gradients de concentration,...).

Si le catabolisme des glucides, voire des protides peut suffire à couvrir les besoins de la régulation thermique, les mesures du quotient respiratoire qui s'abaisse au froid, ont conduit à l'idée d'une utilisation préférentielle des lipides lorsque l'exposition au froid se prolonge (CHATONNET 1970)

Enfin, notons que chez les grands animaux et chez l'homme en particulier, le métabolisme maximum développé au froid est inférieur à celui de l'exercice musculaire maximum (ADOLPH 1946).

II- LA DEPERDITION DE CHALEUR: LA THERMOLYSE

Elle se fait en deux étapes: des foyers internes de production vers la peau et de la surface cutanée vers le milieu extérieur.

1) Transport de chaleur de la surface vers le milieu ambiant:

Il y a 2 façons de perdre de la chaleur dans le milieu ambiant: la chaleur latente par évaporation de l'eau et la chaleur sensible éliminée par conduction, convection ou par radiation et qui peut être positive ou négative.

=EVAPORATION: on appelle perte latente, la déperdition de chaleur qui survient par évaporation de l'eau à la surface de la peau et des muqueuses respiratoires. L'eau de l'organisme passant à l'état de vapeur absorbe en effet 0,580 KCal par gramme. L'air qui sort des voies respiratoires est saturé de vapeur d'eau à une température voisine de 37°C et se renouvelle constamment. Au niveau de la peau, une évaporation a lieu aux dépends de la sueur d'une part, et en l'absence de toute sudation apparente, aux dépends de l'eau qui imprègne les couches superficielles de la peau: c'est la perspiration insensible.

La chaleur ainsi perdue est proportionnelle à la surface d'évaporation, à un facteur d'évaporation fonction du déplacement de l'air et à la différence entre la pression de vapeur d'eau saturante à la température de la peau et la pression de vapeur de l'air:

$$He = Ke \cdot S \; (Ps - Pa)$$

Cette évaporation sera donc diminuée en atmosphère très humide.

=CONDUCTION: ce type de transmission de la chaleur joue un rôle très modeste. Il s'agit de la simple conductibilité entre la surface du corps et les éléments à son contact. Les métaux, très conducteurs, appliqués contre la peau éliminent rapidement la chaleur de celle-ci; l'eau représente aussi un milieu où la déperdition sensible est très importante.

=<u>CONVECTION</u>: ce facteur est par contre très important; il dépend essentiellement de la vitesse de renouvellement du fluide ambiant (air ou eau). Les vêtements, les poils ou le plumage, en emprisonnant de l'air peu conducteur au contact du corps, s'opposent très efficacement à ce type de déperdition.

La quantité de chaleur perdue selon ce processus de convection est proportionnelle à la surface du corps exposé au milieu ambiant et à la différence de température entre la peau et ce milieu:

$$Hc = Kc \cdot S (Ts - Ta)$$

=<u>RADIATION</u>: C'est la transmission de chaleur à travers le milieu ambiant par les ondes électro-magnétiques surtout dans l'infra-rouge. Le pouvoir émissif de la peau est très élevé, bien qu'inférieur à celui du "corps noir" parfait.

La quantité de chaleur perdue par radiation, plus de la moitié des pertes totales, est proportionnelle à la surface du corps, à son pouvoir émissif ou d'absorption, et à la différence entre les températures absolues des surfaces en présence portées à la quatrième puissance:

$$Hr = Kr \cdot S (Ts^4 - Tw^4)$$

Ces différentes équations montrent qu'il existe un facteur commun au différents types de déperdition: <u>c'est l'étendue de surface corporelle exposée au milieu ambiant</u>. De plus, la proportion de chaleur éliminée par chacune des voies de déperdition varie avec les conditions ambiantes; le mouvement de l'air accroit la déperdition par évaporation et par convection; l'isolation conditionne la radiation; le degré d'humidité de l'air conditionne l'évaporation. La température du milieu ambiant n'est donc pas seule à considérer comme facteur de déperdition; malgré cela , on peut accepter comme première approximation la loi de NEWTON d'après laquelle la vitesse de refroidissement d'un corps dans le milieu ambiant est proportionnelle à sa surface et à la différence de température que la surface présente avec le milieu:

$$H = K \cdot S (Ts - Ta)$$

2)Le transport de la chaleur du noyau à la surface cutanée:

Il résulte de la différence de température entre ces deux régions. Les facteurs de ce transport sont d'une part, la conductibilité thermique telle qu'elle peut se mesurer sur les tissus excisés de l'organisme et d'autre part, la convection assurée par la circulation sanguine. La conductibilité du tissu graisseux est bien inférieure à celle de la peau et surtout à celle des muscles, le rapport entre ces trois valeurs étant respectivement 1, 2 et 3 (BURTON 1955). Mais le transport de chaleur par convection est beaucoup plus important et surtout, il est suceptible de présenter des variations considérables selon le taux d'irrigation des tissus. Certains dispositifs vasculaires favorisent l'isolement thermique du noyau par rapport à la surface. Il s'agit d'échanges à contre-courant qui s'effectuent entre artères et veines d'un même membre (BAZZET 1949). De plus le jeu des shunts artério-veineux périphériques intervient en règlant le débit de sang offert à la dissipation thermique au niveau des extrémités (mains et pieds). Il en résulte que le volume de l'enveloppe poïkilotherme pourra varier dans des proportions considérables et ainsi sera réalisé un isolement variable du noyau homéotherme, sans que la peau des extrémités subisse un refroidissement excessif.

C/ COMMANDES DE LA THERMOREGULATION

I - ROLE DU SYSTEME NERVEUX:

Il existe une régulation nerveuse de l'équilibre thermique qui est assurée par:

- la mise en jeu de récepteurs périphériques situés dans les couches superficielles et profondes de la peau;
- l'intégration à un niveau central des signaux nerveux qui en provienneent;
- les voies de conduction afférentes et efférentes.

1) les récepteurs thermo-sensibles:

On peut distinguer 2 types de recepteurs: les récepteurs thermiques cutanés et les recepteurs thermiques profonds;

= les récepteurs thermiques de la peau sont doubles (sensibilité au chaud et au froid) et sont répartis de façon non uniforme; certaines régions étant plus sensibles, comme le territoire du trijumeau.

On distingue classiquement les bulbes terminaux ou corpuscules de Krause qui réagissent au froid et dont la fréquence de décharge serait maximum à 31°C, et le réseau sous-papillaire de Ruffini qui réagit au chaud et dont la fréquence de décharge serait maximum à 39°C. Les 2 types de récepteurs pouvant décharger simultanément pour des températures intermédiaires. L'intensité des stimulations dépend de la température absolue, de la vitesse de ses variations et de l'étendue de la zone cutanée stimulée.

= les récepteurs thermiques profonds sont principalement situés dans l'hypothalamus; cependant, l'hypothalamus ne contenant pas de structures semblables aux récepteurs thermiques, la sensibilité thermique est le fait de neurones dont le taux de décharges est fonction de la température. (HARDY)

Enfin, il existe d'autres zones thermosensibles profondes capables de déclencher des réactions thermorégulatrices au chaud et au froid, au niveau du canal rachidien (RAUTENBERG) et au niveau des veines musculaires (ROBINSON).

2) les centres thermorégulateurs:

Les expériences de sections tranversales à différents étages du système nerveux central ont montré que seul l'hypothalamus est essentiel à la thermorégulation. Grâce à des méthodes de coagulation électrolytique très localisée, on a pu établir que les structures de lutte contre le chaud seraient situées dans l'hypothalamus antérieur alors que les structures commandant les réactions thermogénétiques de lutte contre le froid seraient situées dans l'hypothalamus postérieur.

3) les voies de conduction:

Les influx provenant des récepteurs périphériques cheminent par le tractus spino-thalamique jusqu'au thalamus.

Les voies efférentes sont motrices (frisson), végétatives (vaso-motricité, érection des poils) et sécrétoires (les nerfs sudoripares s'apparentent au sympathique, mais la fibre post-ganglionnaire est cholinergique et non adrénergique).

L'importance respective des sensibilités centrales et périphériques dans la thermorégulation, fait l'objet de nombreuses discussions. Pour KONIG (1944) la température centrale modifie la sensibilité vis à vis des influx venus de la périphérie en amplifiant ou en modérant les réactions régulatrices réflexes. BENZINGER (1961) limite le rôle de la sensibilité centrale à la lutte contre le chaud; la lutte contre le froid étant uniquement réflexe, subirait une inhibition de la sensibilité centrale dès que la température est rétablie à sa valeur normale. CHATONNET (1970) montre chez le chien dont les températures centrale et cutanée sont enregistrées dans des conditions variables de ces deux paramètres, que le seuil des réactions de lutte aussi bien contre le froid que contre le chaud, dépend à la fois de la température interne et des températures superficielles.

II- ROLE DES GLANDES ENDOCRINES:

En raison de leur intervention dans le contrôle de divers métabolismes et en particulier dans le métabolisme énergétique, les hormones jouent un rôle important dans la thermorégulation. Si elles sont indispensables à une régulation chimique efficace, elles interviennent aussi dans la régulation physique: vaso-constriction réduisant les pertes de chaleur au froid; diminution de la diurèse au chaud par exemple.

1) la Thyroide: L'ablation de la glande thyroide, en même temps qu'elle réduit le métabolisme de base, rend les animaux frileux, alors que inversement, les hormones thyroidiennes sont capables d'accroitre la production de chaleur dans l'organisme. Par ailleurs, elles augmentent la consommation d'oxygène des tissus in vitro.

La stimulation de la sécretion thyroidienne par l'hypophyse résulterait soit d'une activation nerveuse avec relais hypothalamique, soit d'une consommation tissulaire accrue des hormones thyroidiennes. En raison de la latence de ses effets, on a invoqué l'action des hormones thyroidiennes surtout dans les phénomènes d'adaptation au froid prolongé; en fait, bien que mis en oeuvre lentement, les facteurs thyroidiens influencent aussi les réponses immédiates au froid puisque la marge de thermogenèse de régulation (différence entre le métabolisme maximum au froid et le métabolisme basal) liée à l'activité du frisson, dépend étroitement de la charge de l'organisme en hormones thyroidiennes. (TANCHE 1962).

Enfin, la thyroxine et les hormones voisines interviennent de façon indirecte sur le métabolisme en sensibilisant les tissus à l'action des catécholamines dont l'activité est plus rapide sur les échanges.

2) la Cortico-surrénale: Le surrénalectomie totale entraine une diminution très rapide et importante de la résistance des animaux au froid, avant tout par déficit en hormones cortico-surrénales puisque les extraits médullo-surrénaux ne peuvent rétablir cette résistance. En effet, si les facteurs cortico-

surrénaliens sont dépourvus d'action calorigène proprement dite, ils sont par contre nécessaires à une thermogénèse de régulation et potentialisent l'effet thermogène du frisson thermique(ZEGAYA). Ils jouent enfin un rôle important dans l'adaptation saisonnière au froid.

3) la Medullo-surrénale: L'exclusion élective de la médullo-surrénale n'entraine pas, à la différence de la corticale, de réduction importante de la resistance au froid. Par contre, les hormones médullaires (adrénaline et noradrénaline) possèdent une action calorigènique: l'adrénaline augmente le métabolisme basal de façon importante. Leur action est rapide et peut constituer une réponse efficace lors d'une exposition soudaine au froid. CANNON(1927) a montré, grâce au test de l'accelération du coeur dénervé, l'existence d'une adrénalino-sécretion chez le chat refroidi ou exposé au froid. Cette sécretion jouerait le rôle d'une première ligne de défense avant l'apparition du frisson. Enfin, la production de chaleur déclenchée par une injection d'adrénaline chez l' animal soumis au froid peut se substituer à la thermogénèse de régulation, montrant ainsi qu'elle peut jouer un rôle physiologique (MORIN 1948). La valeur maximale de cet appoint de chaleur due à l'adrénaline serait de 40 à 50% du métabolisme de base.

Le rapport des activités des 2 catécholamines est variable suivant l'espèce animale et les conditions de milieu; cependant, il se confirme que chez l'homme, la noradrénaline jouerait un rôle prédominant par rapport à l'adrénaline dans l'augmentation de la consommation d'oxygène liée à la thermogénèse chimique (HEMINGWAY 1968).

4) l'Hypophyse: En dehors du contrôle de la sécrétion thyroidienne, l'hypophyse intervient dans la régulation thermique surtout par son rôle dans le métabolisme de l'eau. Son voisinnage et ses relations avec les centres hypothalamiques expliquent aussi les troubles de la régulation thermique qui suivent son ablation.

ETUDE ANALYTIQUE DES OBSERVATIONS

I - CIRCONSTANCES DE SURVENUE

1°) Influence saisonnière:

Afin d'essayer de mettre en évidence une éventuelle influence des mois les plus froids sur la fréquence de survenue des hypothermies, nous avons calculé (en pourcentage) le nombre d'hypothermies observées en fonction du nombre d'intoxications médicamenteuses hospitalisées chaque mois de l'année.

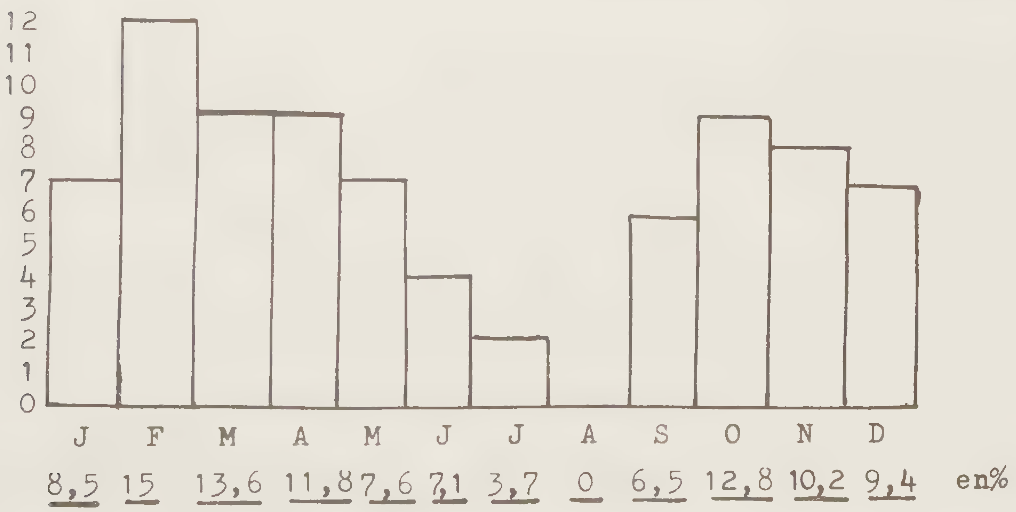


Fig.1 : Nombre d'hypothermies relevées chaque mois de l'année et pourcentage en fonction du nombre d'intoxications.

Nous observons que c'est au cours des mois de Mai-Juin Juillet-Aout-Septembre que les hypothermies surviennent dans moins de 7,5% des intoxications médicamenteuses aigues alors qu'elles surviennent dans plus de 8,5% des intoxications les autres mois de l'année avec un maximum pour les mois de Février et de Mars où elles sont respectivement de 15% et 13,6%; ces chiffres étant de 3,7% et 0% pour les mois de Juillet et d'Aout.

L'influence du climat dans la genèse des hypothermies accidentelles a été soulignée par de nombreux auteurs (PRESCOTT 1962, PUGH 1966), par contre les comas hypothermiques des intoxications médicamenteuses semblent se répartir de façon relativement homogène au cours de l'année (LARENG 1970, GAUTIER 1972).

2°) Exposition au froid:

Dans la plupart de nos observations, les sujets sont retrouvés chez eux (habituellement sur leur lit) dans une température ambiante relativement clémente. Ailleurs cependant, le rôle du froid est plus net, le sujet ayant séjourné plusieurs heures dans une forêt, un jardin, une voiture, etc....

L'observation que nous allons détailler en est une bonne illustration.

OBSERVATION N°22: Mr P... François, 20 ans; ingestion de Barbituriques (spécialités et doses inconnues) le 18 Mars 1970 dans la soirée; découvert le 19 Mars vers 9 heures dans un bois où il venait de passer la nuit. Hospitalisé 40 minutes plus tard en état de "mort apparente".

A l'arrivée, le sujet est manifestement hypothermique, sans ventilation spontanée, en mydriase aréflexique bilatérale et l'ECG montre un rythme à 40/mn qui semble idio-ventriculaire sans aucune efficacité hémodynamique. Massage cardiaque externe, ventilation artificielle et perfusion de solutés bicarbonatés sont immédiatement institués. Au bout d'une heure de ce traitement, l'état clinique et électrique est identique, mais l'existence d'un léger pouls fémoral invite à poursuivre une réanimation intensive. La température rectale est alors à 23°C.

Après deux heures de massage cardiaque externe, perfusion de solutés macromoléculaires et de vaso-presseurs (d'abord Isoprénaline sans effet puis Métaraminol) l'état hémodynamique s'est amélioré et à 16 heures un premier bilan clinique et biologique peut être fait:

Coma très profond avec épisode initial hypertonique puis hypotonie globale, aréflexie, cutanés plantaires indifférents;

persistance d'une mydriase aréflexique; la tension arterielle est à 5 de maxima, la diurèse faible est d'environ 20 cc chaque heure. la température remonte progressivement: 27°C à 14h, 29°C à 16h;

Sur le plan biologique: il existe une acidose métabolique attestée par le pH corrigé en fonction de la température qui est de 7,34 avec CO2T à 17 mEq/l et pCO2 à 42 mmHg; l'acidose lactique est de 118 mg% et l'acidose pyruvique à 4,5 mg%. Par ailleurs l'hypokaliémie initiale à 2,5 mEq/l s'est encore aggravée puisqu'elle est à 2 mEq/l, la Natrémie est à 136 mEq/l et enfin l'Hématocrite à 49%.

A 20 heures, la température est à 34°C mais devant la persistance d'un collapsus à 5 de maxima le Métaraminol qui avait été arrêté est repris: l'état hémodynamique s'améliore rapidement, la tension artérielle s'élève à 12, la diurèse devient abondante. Notons que malgré un- Hématocrite à 45%, on note une hypoprotidémie à 36 g/l confirmée par un nouveau prélèvement une heure plus tard.

le 20 Mars à 9 heures: l'examen clinique montre un malade dans un coma agité avec réactions au pincement, les réflexes ostéo-tendineux sont retouvés de façon variable, les pupilles sont en myosis, la respiration spontanée permet l'arrêt de la ventilation artificielle; le coeur est en rythme sinusal à 100 et la tension artérielle à 10 de maxima alors que les vasopresseurs sont arrêtés depuis 5 heures du matin.

Sur le plan biologique, l'acidose métabolique s'est corrigée de même que l'hypokaliémie; cependant, il persiste une hypoprotidémie inexpliquée.

le 21 Mars: l'amélioration se poursuit; le malade répond aux ordres simples, les réflexes ostéo-tendineux sont tous présents, la ventilation régulière permet l'extubation; toutes les perturbations biologiques à l'exception de l'hypoprotidémie se sont normalisées.

l'évolution se fait rapidement vers la guérison malgré la survenue d'une laryngite après l'extubation et d'une infection urinaire; l'EEG qui n'avait pu être fait lors du coma hypothermique s'est normalisé; le malade sort du service le 28 Mars.Guérison sans séquelles.

Quelque soit la part de l'exposition au froid de ce sujet dans la genèse de l'hypothermie, il nous semble qu'à de rares exceptions près, la baisse de la température est due à l'action des drogues plutôt qu'à celle de la température ambiante.

3°) Influence de l'âge:

L'étude de la survenue des hypothermies en fonction de l'âge nous permet de distinguer deux populations:

= les " moins de 30 ans ", soit 26 hypothermies (32,5% de nos observations) pour 412 intoxications (49,7% de notre série)

= les " plus de 30 ans ", soit 54 hypothermies (67,5%) pour 417 intoxications (50,3%).

Notons que dans aucune de nos observations, l'âge est supérieur à 70 ans; ceci est sans doute en relation avec la rareté des intoxications à cet âge, car on connait la grande sensibilité des vieillards aux diverses drogues rencontrées dans notre étude ainsi que leur suceptibilité aux variations thermiques (EXTON-SMITH 1964, ROSIN 1964, FOX 1971).

4°) Influence du sexe:

La survenue des hypothermies est sensiblement la même dans les deux sexes: elles représentent 8,2% des intoxications chez l'homme et 10,2% chez la femme. C'est le plus grande fréquence des intoxications (67%) qui élève le nombre des hypothermies chez la femme (71%).

II- TEMPERATURES OBSERVEES

Nous avons classé en trois catégories, selon l'importance de l'hypothermie, les observations au cours desquelles la température est descendue au dessous de 35°C.

a) les hypothermies "profondes" (9 observations): la température est descendue au dessous de 31°C.

b) les hypothermies "moyennes" (14 observations): la température minimale est comprise netre 31°C et 32°9C.

c) les hypothermies "modérées" (57 observations): elles sont comprises entre 33°C et 34°9C.

Par ailleurs, il est intéressant de noter que dans 40 observations, la température la plus basse n'est pas la température d'arrivée , c'est à dire que l'hypothermie s'est développée au cours de l'hospitalisation, dans un cas sur deux. En particulier, il est remarquable de noter que dans 22 observations la température initiale est supérieure à 35° C; l'hypothermie s'est donc installée alors que la température ambiante était relativement élevée (22° C-24° C).

Le temps qui sépare le début de l'intoxication du pic d'hypothermie est variable en fonction de la drogue ou de l'association, des doses ingérées, mais aussi de l'ambiance du lieu de découverte et du terrain. En moyenne, il est de l'ordre de 12 heures, mais il est souvent beaucoup plus court en particulier avec les Barbituriques "rapides" où le pic peut survenir 6 à 8 heures après l'ingestion des drogues; la chute de la température étant alors de plusieurs degrés par heure lorsque l'hypothermie est profonde.

La durée du réchauffement est elle aussi variable; en moyenne elle est d'environ 13 heures. Nous n'avons pu établir de relation évidente entre la durée du réchauffement et les toxiques en cause; de même il ne semble pas exister de lien entre la profondeur de l'hypothermie et la durée du réchauffement puisque nous avons pu observer des hypothermies profondes qui se réchauffaient en moins de 10 heures alors qu'ailleurs des hypothermies modérées persistaient plus de 24 heures.

Après son retour à 37° C, la température peut évoluer de deux façons différentes. Soit se stabiliser à des chiffres normaux ou sub-normaux, soit s'élever plus ou moins rapidement; il s'agit alors d'une hyperthermie secondaire. Pour notre étude, nous avons adopté la définition suivante: l'hyperthermie secondaire est la survenue d'une température égale ou supérieure à 38° 5C dans les 24 heures qui suivent le retour à 37° C, toute infection évidente ayant été éliminée. Ainsi, nous avons pu noter

une telle évolution dans 50 observations, soit dans 63% des cas. Ici encore nous n'avons pas pu établir de relation entre la profondeur de l'hypothermie et la survenue d'hyperthermies secondaires puisqu'on ne les observe que dans 70% des hypothermies inférieures à 33° C, chiffre comparable au précédent.

III- TOXICOLOGIE

1°) Etude statistique de la nature des toxiques:

Nous avons dressé pour 834 observations d'intoxications médicamenteuses aigues, la liste des drogues en cause, en fonction de leurs caractères pharmacodynamiques, ainsi que la liste des drogues responsables des 80 intoxications avec hypothermie.

D R O G U E S	Nb. d' intox	Nb. d' hypoT°
BARBITURIQUES:		
- "lents"	101	9
- "intermédiaires"	214	30
- "rapides"	266	46
- non précisés(*)	42	5
HYPNOTIQUES non barbituriques:	38	1
PHENOTIAZINES:	155	29
TRANQUILLISANTS:		
- Carbamates	96	15
- Benzodiazépines	205	18
- Divers	17	6
ANTIDEPRESSEURS:		
- tricycliques	113	13
- IMAO	18	1

ANALGESIQUES:		
- Narcotiques	16	4
- Antipyrétiques	64	6
- Divers	8	-
BUTIROPHENONES:	7	1
ANTICONVULSIVANTS non barbituriques:	3	-
ANOREXIGENES et AMPHETAMINES:	12	-
CONVULSIVANTS:	2	-
DIGITALIQUES:	3	-
ANTIFIBRILLANTS:	4	1
ANTIPALUDEENS:	11	1
ADRENERGIQUES:	2	-
SYMPATHOLITIQUES:	3	-
PARASYMPATHOLITIQUES:	7	-
CURARISANTS et RELAXANTS:	7	-
XANTHINES(caféine):	17	2
ANTIBIOTIQUES-SULFAMIDES-NITROFURONES:	7	-
HYPOGLYCEMIANTS:	2	-
DIVERS médicaments	33	-
DIVERS non médicaments	36	1
ALCOOL	26	-
OXYDE de CARBONE (**)	50	4

(*)il s'agit d'intoxications pour lesquelles nous n'avons pas pû préciser exactement le Barbiturique en cause.

(**)il s'agit bien sûr d'intoxications mixtes associant oxyde de carbone et médicaments divers.

2°) Analyse des résultats:

Dans 30 observations , l'intoxication est le fait d'un seul médicament ou d'une association de médicaments de la même classe pharmacologique;

-25 intoxications par les Barbituriques
- 2 " " " Phénothiazines
- 2 " " " Antidépresseurs tricycliques
- 1 " " " Cyanure de potassium

Dans 50 observations, l'intoxication est mixte;

-38 associent les Barbituriques et un ou plusieurs médicaments:
- 11 fois avec les Phénothiazines
- 4 " " " Benzodiazépines
- 4 " " " Phénothiazines et les Benzodiazépines
- 3 " " " Carbamates
- 16 " il s'agit d'associations diverses comprenant un ou plusieurs Barbituriques.

-12 fois enfin, les intoxications sont mixtes mais ne comprennent pas de Barbituriques; les associations comprenant des Phénothiazines , des Benzodiazépines et des Antidépresseurs tricycliques sont les plus fréquemment rencontrées.

a) les BARBITURIQUES

Ainsi, dans 68 observations sur 80 (soit dans 85% des cas) nous retrouvons des Barbituriques. Or, en reprenant les 834 dossiers d'intoxications médicamenteuses aigues, nous n'avons retrouvé les Barbituriques que dans 467 observations c'est à dire dans 56% des cas. Cette comparaison montre le rôle joué par ce type de médicaments dans le genèse de l'hypothermie.

L'importance des Barbituriques "rapides" est attestée par leur présence dans 46 observations (soit dans 57% des hypothermies) alors qu'on ne les retrouve que dans 32% des intoxi-

cations médicamenteuses aigues. Les Barbituriques "intermédiaires" sont présents dans 25% des intoxications mais dans 33% des hypothermies; enfin, si les pourcentages de Barbituriques "lents" sont comparables (12% des intoxications, 11,5% des hypothermies), leur rôle est démontré par 4 observations d'hypothermie où l'intoxication est due uniquement au Phénobarbital.

Enfin, notons que dans les intoxications avec hypothermie où les Barbituriques sont seuls en cause, la dose toxique est égale ou supérieure à 2 grammes dans 94% des cas. En particulier, elle est supérieure à 4 grammes dans les 4 observations dues au Phénobarbital.

b) les PHENOTHIAZINES

Nous les retrouvons dans 28 observations d'hypothermie, soit dans 38% des cas alors que ce type de médicaments ne représente que 17% des intoxications médicamenteuses aigues de notre série. Il apparait donc que les Phénothiazines jouent un rôle important dans le dérèglemnt de l'équilibre thermique, et en particulier le Lévomépromazine (NOZINAN).

c) les TRANQUILLISANTS

Ici encore, il s'agit d'un type de médicaments qui est fréquemment retrouvé dans les intoxications avec hypothermie; en effet, si les tranquillisants sont présents dans 34% des intoxications, ils le sont dans 37 observations c'est à dire dans 46% des hypothermies.

Parmi ces drogues, les Carbamates semblent jouer un rôle majeur et en particulier le Procalmadiol à des doses égales ou supérieures à 8 grammes. De même, les Benzodiazépines sont fréquemment en cause; signalons cependant que si elles sont présentes dans 21% des hypothermies nous les retrouvons dans 24% des intoxications et que nous n'avons pas de coma hypothermique où ce type de drogues est seul en cause.

d) les ANTIDEPRESSEURS TRICYCLIQUES

Dans 13 observations (16,5% des cas) ils sont retrouvés parmi les toxiques et en particulier 2 fois ils sont seuls en cause. Nous noterons par ailleurs qu'ils sont présents dans 13% des intoxications de notre série et qu'il s'agit presque exclusivement d'hypothermies modérées puisqu'une seule est inférieure à 33° C.

e) les Autres Drogues

- les ANALGESIQUES sont retrouvés dans 10 observations, 4 fois sous forme de narcotiques (et toujours associées à d'autres drogues dominantes) et 6 fois sous forme d'antipyrétiques (les doses étant alors souvent importantes, 10 grammes et plus). Dans une observation, l'importance de la dose d'Aspirine (40 g) par rapport aux autres drogues permet de penser que ce produit peut jouer un rôle dans la genèse de l'hypothermie.

- l'OXYDE de CARBONE est associé à d'autres médicaments dans 4 de nos observations soit dans 5% des cas; cette association représente par ailleurs 5,8% de notre série d'intoxications médicamenteuses aigues. Dans une statistique portant sur 250 intoxications graves par l'oxyde de carbone (BAROIS), l'auteur relève 12 hypothermies soit 4,8% des cas.

- les IMAO ne sont présents que dans une observation où cependant, l'Iproniazide (1g) semble directement en cause puisque associée à une dose minime de Diazépam (0,05g).

- quant aux Hypnotiques non barbituriques (1 cas), aux Butirophénones (1 cas), aux Antifibrillants (1 cas), aux Xanthines (2 cas), il semble que leur rôle dans la genèse de l'hypothermie soit très modeste, car toutes ces drogues sont ici associées à des Barbituriques et/ou à des Phénothiazines.

- Reste 2 intoxications qui, il est important de le noter, ont été mortelles, par le Cyanure de Potassium dans un cas et la Nivaquine dans l'autre; ces 2 toxiques n'étant associés à aucun autre médicament.

LES GRANDES FONCTIONS ET L'HYPOTHERMIE

I - LE SYSTEME NERVEUX

1°) le Coma hypothermique:

Pour apprécier la profondeur des comas, nous avons adopté la classification en 4 stades:

- le stade I est celui du coma vigile;
- le stade II est celui du coma d'intensité moyenne;
- le stade III: le malade est en coma carus;
- le stade IV est celui du coma dépassé.

Un type particulier de coma vient s'ajouter à cette description classique, c'est le coma avec "sidération végétative". Décrit par GOULON au cours de certaines intoxications médicamenteuses massives, il s'agit d'un coma très profond avec dépression majeure des contrôles autonomes et de l'activité électrique cérébrale pouvant faire discuter le diagnostic de coma dépassé, mais dont la réversibilité est totale et rapide grâce à une thérapeutique substitutive d'urgence.

Nous en décrivons un exemple: OBSERVATION Nº 35

Mme C... Simone, 37 ans; ingestion de Sonuctane et de Nozinan en quantité indéterminée le 2 février 1971 au cours de la journée. Découverte à 18h30 par terre dans sa cuisine où l'on suspecte une intoxication par le gaz de Lacq, ce qui ne sera pas confirmé. Hospitalisée dans le service à 20 heures.

Coma très profond avec hypotonie globale et ébauche de réaction au pincement; les réflexes ostéo-tendineux sont faiblement retrouvés avec lenteur à la décontraction, les pupilles sont en mydriase aréflexique, les cornéens abolis.

Intubation réalisée au cours du transfert après un arrêt respiratoire; ventilation assistée, pas de reprise de la ventilation après 2 minutes de débranchement.

Hypothermie à 29°C avec bradycardie à 45/mn et hypotension à 7,5 de maxima.

Remplissage avec 1000 cc de plasma; diurèse forcée et alcalinisation; pas de vaso-presseurs.

Alcalose gazeuse par hyperventilation (pH=7,49 pCO_2=26 CO_3H^-=20); Hématocrite à 37% avec hypoprotidémie à 50g/l; hypokaliémie à 3,2mEq/l;hyperglycémie à 2,10g/l.

L'ECG montre un rythme sinusal à 43/mn, avec onde J, espace PR =0,28s, espace QT =0,56sec.

Le 3 février à 11h: la température qui était descendue jusqu'à 28°C est alors à 31,5°C; la tension artérielle est à 8, le pouls à 60.

L'état neurologique s'est légèrement amélioré après une aggravation initiale: coma profond avec quelques réactions non coordonnées au pincement, réflexes vifs avec extension de la zone réflexogène (rotulien); pupilles en mydriase mais les photomoteurs sont présents; enfin, une ventilation spontanée s'établit après une minute de débranchement.

L'ECG montre un rythme sinusal avec persistance de l'onde J qui est cependant moins marquée que la veille.

Enfin, hypokaliémie à 2,9mEq/l et acide lactique à 10mg%, acide pyruvique à 0,62mg%.

Nouvel apport de plasma.

Au cours de l'après-midi, la température progressivement pour atteindre 37°C le 4 février à 3h.

La diurèse des premières 24h est de 6200cc pour un apport liquidien d'environ 7 litres.

Le 5 février: Réveil et extubation; Guérison sans séquelles.

L'E.E.G. (Dr. Lévy-Alcover)

le 3/02/71: "tracé de coma III-IV constitué de périodes infravoltées durant 3 à 10 sec, entrecoupées de plus ou moins longues bouffées théta diffuses, de moyen voltage de 3 à 4 c/sec; les réactions au pincement sont nulles."

le 4/02/71: "tracé amélioré..., les réactions d'arrêt au bruit sont présentes".

le 5/02/71: "les figures voltées souvent monomorphes ou pointues ou à encoches pointues sont moins lentes de 1,5 à 2 c/sec et réagissent bien à la réaction d'arrêt visuel..."

le 6/02/71: tracé presque normalisé.

a) Les troubles de la conscience:

Avec une telle classification, les troubles de la conscience au cours des hypothermies de notre série se répartissent ainsi:

- 3 fois il n'existe qu'une simple obnubilation, soit 4%
- 4 " il s'agit d'un coma stade I .... " 5%
- 27 " " " " stade II .... " 33%
- 45 " " " " stade III .... " 56%
(dont 22 comas avec sidération végétative)
- 1 " " " " stade IV .... " 1%

Une classification identique des troubles de la conscience au cours de toutes les intoxications médicamenteuses, soit 834 observations, montre:

- dans 15% des cas, il n'y a pas de coma
- " 30% " il s'agit d'un coma stade I
- " 40% " " " stade II
- " 14% " " " stade III
- " 1% " " " stade IV

Ainsi, au cours des hypothermies, on note dans 90% des cas un coma important (stade II-III-IV) alors que cette proportion n'est que de 55% au cours des intoxications sans hypothermie. L'hypothermie est donc l'indice d'une intoxication plus profonde. Ceci est particulièrement net si l'on prend les 9 observations d'hypothermies profondes (inférieures à 31°C); 8 fois, il s'agit d'un coma stade III et une fois d'un coma stade II.

La durée de ces comas hypothermiques est variable, de quelques heures à plusieurs jours. Nous n'avons pas cherché à établir de comparaisons avec les comas sans hypothermie car il semble que la durée du coma soit surtout liée au type de médicament en cause et à la dose ingérée. Cependant, elle est toujours supérieure à 48 heures dans nos observations.

L'hypothermie au cours d'une intoxication médicamenteuse aigue est donc un signe d'alarme, car si elle est en train de se constituer, elle doit faire craindre une aggravation du coma.

b) les réflexes:

Les réflexes ostéo-tendineux sont retrouvés de façon variable (modifications au cours de l'évolution du coma et de la

température, influence de certaines drogues) et si une aréflexie est fréquente, il semble qu'un type de réponse soit plus spécifique de l'hypothermie: c'est l'extrême lenteur de la réponse musculaire portant surtout sur la phase de décontraction, qui est notée dans 9 de nos observations et en particulier au cours de certaines hypothermies profondes où elle succède parfois à une contraction vive et ample.

Si les cutanés plantaires sont abolis dans 60% des cas, nous n'avons jamais observé de signe de Babinski. Ceci est assez remarquable car plusieurs sujets ont eu des apnées prolongées et l'on pouvait s'attendre à ce que des signes pyramidaux viennent témoigner d'un certain degré d'anoxie cérébrale. Nous verrons plus loin comment l'hypothermie protège la cellule de l'anoxie.

Enfin, il est interessant de noter ici que lors des changements de température, la vitesse de conduction nerveuse diminue en fonction de la baisse de la température (ABRAMSON 1966).

c) les pupilles:

Ici encore, c'est l'influence du médicament en cause qui est au premier plan; myosis habituel des Barbituriques, mydriase fréquente des Antidépresseurs tricycliques. Les photomoteurs sont souvent abolis et en particulier une mydriase aréflexique est observée dans 6 de nos hypothermies profondes. Il pourrait s'agir d'une sidération du contrôle végétatif pupillaire (GOULON 1969). Cette mydriase n'a pas non plus de signification péjorative (FELL 1968).

d) le tonus musculaire:

Si on observe le plus souvent (70% des cas) une résolution musculaire, l'éxistence d'une hypertonie ou d'accès hypertoniques n'a pas ici de signification péjorative; parfois, l'influence du médicament peut être retenue (antidépresseurs tricycliques, méthaqualone, phénothiazines); ailleurs, une anoxie transitoire peut être évoquée pour expliquer de tels signes neurologiques.

2°) l'Electro-encéphalogramme:

Bien que théoriquement l'hypothermie et les drogues modifient l'électro-encéphalogramme, dans la pratique il est le plus souvent très difficile de faire la part de chacun de ces éléments.

a) l'hypothermie:

Jusqu'à 30°C, elle ne provoque que peu de modifications. Puis l'activité électrique diminue progressivement et le silence cérébral est atteint vers 18-20°C (PASSELECQ 1968).

Cependant, BRECHNER affirme que chez l'homme le principal effet de l'hypothermie est une diminution de l'amplitude plutôt qu'un ralentissement. Les hypothermies chirurgicales s'accompagnent habituellement d'un EEG relativement plat. Cependant même à 18°C, une activité électrique de bas voltage est encore présente(GIBBS).

b) les toxiques:

Au cours des intoxications barbituriques, lorsque le malade est dans un coma profond, on observe un ralentissement global de l'activité sous forme d'activités delta surchargées d'activités rapides de 12 à 14 c/sec, principalement dans les régions antérieures. Dans les intoxications massives par les Barbituriques à action rapide ou intermédiaire, on peut observer des silences périodiques durant de 2 à 60 secondes pendant lesquels aucune activité cérébrale n'est enregistrée. Entre ces phases de silence, on observe l'association d'ondes lentes et d' activités rapides. L'hypothermie associée peut favoriser de tels silences périodiques, et l'on sait que de tels signes EEG n'impliquent nullement un pronostic facheux dans ce contexte (COURJON 1970).

Les Phénothiazines sont responsables d'un ralentissement de l'activité alors que les Benzodiazépines et les Carbamates sont responsables d'une activité rapide diffuse imporatnte.

Ainsi, au cours de nos comas toxiques avec hypothermie, à l'exception des observations ayant évolué vers la mort et une vers une encéphalopathie pancréatique, les signes EEG ont évolué

vers la normalisation en quelques jours. Nous n'avons pas noté de séquelles EEG y compris chez des malades ayant présenté des épisodes anoxiques prolongés.

Nous décrivons une de nos observations qui illustre bien ce fait: OBSERVATION N°40

Mlle M... Catherine, 22 ans. Se présente à l'hôpital le 8 janvier 1966 à 0h30 en déclarant qu'elle vient d'absorber 150 comprimés de BINOCTAL.

Lavage gastrique immédiat qui entraine une fausse route suivie d'apnée. Intubation et respiration assistée; admise en Réanimation 2 heures plus tard.

Coma profond avec abolition des réflexes tendineux, cutanés, cornéens et photomoteurs, pupilles en myosis. Pas d'autonomie respiratoire ni de réflexe de toux lors des aspirations bronchiques. Température rectale à 36°C, T.A. à 7 de maxima, pouls à 70; l'ECG est normal.

Respiration artificielle; diurèse forcée et alcalinisation; Métaraminol par voie IM.

Chute thermique à 33°C (15e heure) suivie d'un retour progressif à 37°C en 20 heures. Contrôle circulatoire satisfaisant avec diurèse franche mais, à 23 heures, chute tensionelle brutale suivie d'un arrêt cardiaque cédant après 5 mn de massage. Persistance d'un coma profond avec dépression respiratoire pendant 5 jours. Conscience normale le 7e jour.

Guérison sans séquelles.

Evolution EEG:(Dr. Lévy-Alcover)

le 8/01/66: "Tracé très altéré comportant de longues périodes plates entrecoupées de bouffées lentes, courtes, généralisées de 1 à 2c/s chargées de rythme plus rapides pouvant durer de 1 à 6 secondes. Conclusion: tracé de coma barbiturique se situant entre le stade III et IV."

le 10/01/66: 48h après un arrêt cardiaque, "... le tracé ralenti globalement, est constitué d'ondes lentes de 1 à 1,5c/s triphasiques, pointues, continues, plus voltées sur les régions antérieures et entrecoupées de quelques pointes; le tracé s'aplatit aux pincements. Conclusion: tracé très altéré globalement, mais moins que le 8."

le12/01/66: Tracé plus rapide, plus réactif, mais pointu.

le 14/01/66: Tracé normalisé

oooooooooo

II - LE SYSTEME CARDIO-VASCULAIRE

1°) les TROUBLES CARDIAQUES

a) la Bradycardie:

Habituellement définie comme un rythme inférieur à 60/mn nous la retrouvons chez 18 de nos malades en hypothermie. A l'exception de 2 observations (N° 22 et N° 63) où le rythme très lent (inférieur à 50/mn), sans ondes P, fait discuter un rythme idio-ventriculaire, il s'agit toujours de bradycardies sinusales.

Fig.2: Relation entre la température et le rythme cardiaque.

Dans notre étude (Fig.2) il semble bien exister une relation linéaire entre le degré de l'hypothermie et l'importance de la bradycardie. Ce fait avait déjà été souligné par de nombreux auteurs; en particulier, 8 de nos 9 observations d'hypothermies inférieures à 31°C présentent une bradycardie.

Si différentes hypothèses ont pu être avancées, la plupart s'accordent sur le fait principal qu'est la dépression du "pace-maker" sinusal par le froid.

b) les Troubles de la Conduction et de la Repolarisation:

Le ralentissement de la conduction auriculo-ventriculaire se traduit par l'allongement de l'espace PR qui est cependant rarement supérieur à 0,20sec.

L'élargissement de l'onde QRS est classique et en particulier nous devons noter la fréquence de l'empâtement de la branche descendante qui se continue avec le segment ST de façon insensible par une courbe à concavité supérieure rendant difficile la détermination de la durée de QRS.

Par contre l'intervalle QT est souvent allongé, compte-tenu de sa correction en fonction du rythme cardiaque. Ce fait est souligné dans 14 observations de notre étude. Ici encore, il existe une relation étroite entre la température et la durée de l'intervalle QT.

L'onde d'Osborn ou "J deflection" survient à la jonction (point J) de l'onde rapide QRS et du segment initial de l'intervalle ST qu'elle surélève; au maximum, elle peut réaliser un véritable aspect de "lésion" englobant l'onde T qui est parfois négative. Si elle est très caractéristique de l'hypothermie, elle a cependant été retrouvée chez des sujets sains et normothermiques (ROTHFELD 1970).

Nous retrouvons cette onde d'Osborn dans 8 observations.

La "J deflection" a fait l'objet de nombreuses interprétations, mais aucune ne permet encore d'en affirmer la cause. Elle a été attribuée à un trouble de la conduction (TOMASZEWSKI), à une anoxie myocardique (JUVENELLE), à une onde de lésion authentique (OSBORN), à une acidose (COUSINO) et même à une onde éxagérée de repolarisation auriculaire (SIEMS).

Qelque soit la part de chacun de ces facteurs, un fait est maintenant bien démontré, c'est l'altération myocardique due au froid. DUGUID (1961) confirme chez 13 sujets morts à la suite d'hypothermies accidentelles, l'existence de lésions histologiques à type de dégénérescence myocardique. WYNNE (1960) rapporte des ECG avec onde d'Osborn chez des malades ayant présenté des signes d'ischémie myocardique en normothermie. Par ailleurs il reproduit

une "J deflection" par refroidissement localisé sur le ventricule droit de chien. Mc LEAN (1968) enfin, note chez des malades en hypothermie, des perturbations sériques traduisant la souffrance du myocarde.

En règle, toutes ces modifications de l'ECG des sujets hypothermiques sont réversibles au cours du réchauffement; cependant, certains troubles peuvent persister quelques temps après le retour à 37°C.

c) les Troubles du Rythme:

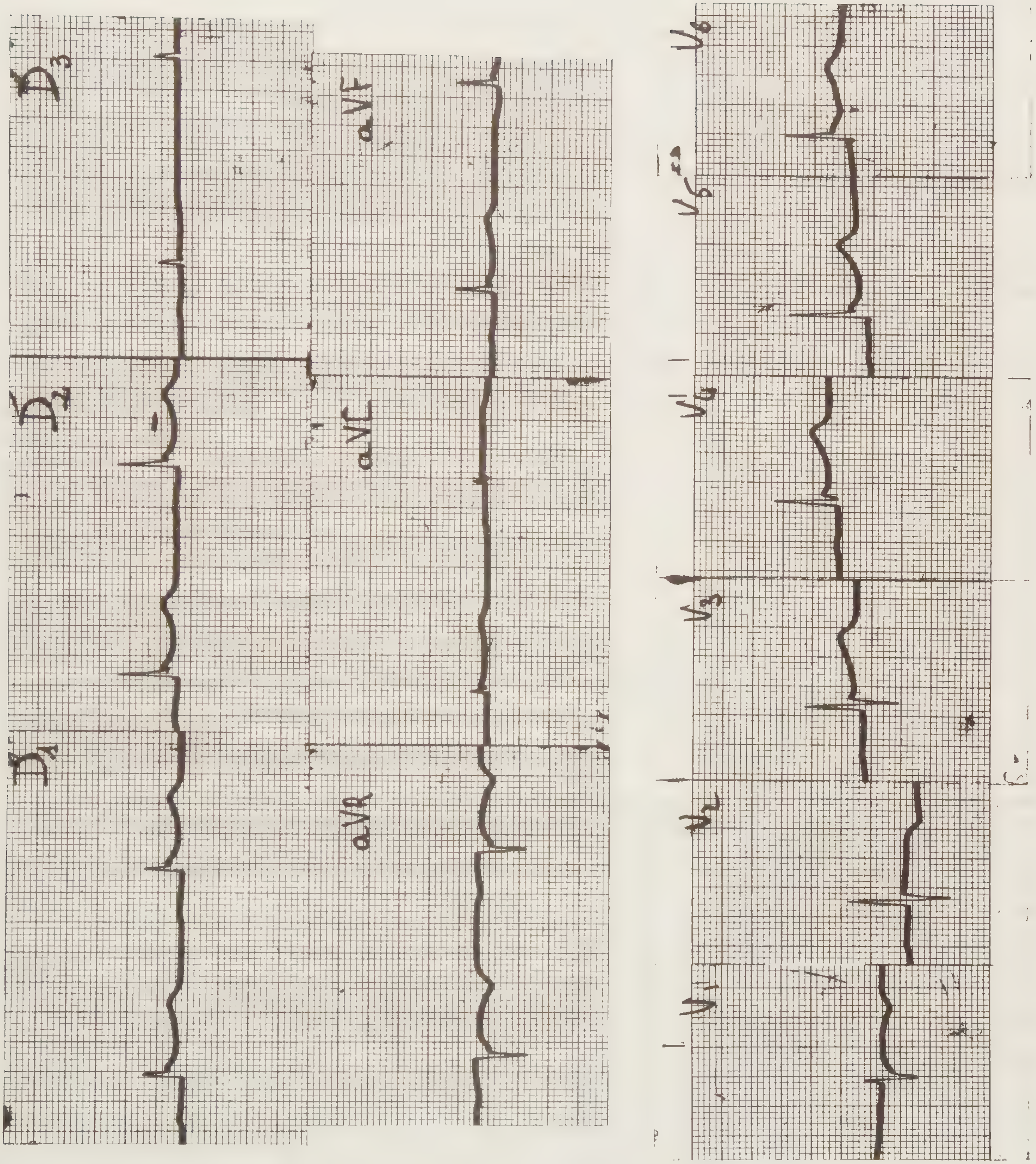
S'il est classique de craindre la survenue de troubles du rythme lorque l'hypothermie s'aggrave, et de nombreux auteurs présentent des observations marquées par la survenue d'extrasystoles ventriculaires, de fibrillation auriculaire et surtout de fibrillation ventriculaire, le niveau thermique critique est très variable d'un sujet à l'autre. En particulier, MALMEJAC pense que la fibrillation ventriculaire redoutée au dessous de 28°C ne se verrait que dans 20% des cas si l'organisme est bien oxygéné et que la T.A. est maintenue dans les limites de la normale.

Dans nos 80 observations d'hypothermies, nous n'avons pas observé de fibrillation auriculaire ni ventriculaire; par contre l'existence de quelques extrasystoles ventriculaires a été notée chez plusieurs de nos malades.

d) l'Arrêt cardiaque:

C'est aussi une complication redoutable de l'hypothermie. Dans notre étude:

- une fois (Obs.N°59) la malade est retrouvée en arrêt cardiaque chez elle; la reprise de l'activité se fait après 1 heure de massage externe.
- une fois (Obs.N°22) le malade est arrivé dans le service sans activité cardiaque décelable; une circulation efficace a pu être rétablie après 2 heures de massage cardiaque externe.
- trois fois, l'arrêt cardiaque est survenu inopinément au cours du réchauffement de sujets qui présentaient une évolution satisfaisante.



OBSERVATION N° 35: Electrocardiogramme à 29° C

Notons que ces trois arrêt cardiaques sont survenus alors que la température était aux environs de 35°C. Dans les trois observations, un état hémodynamique satisfaisant a été rétabli en quelques minutes.

LARENG (1969), rapportant l'observation d'un malade hypothermique ayant présenté 14 arrêtscardiaques, souligne " le danger de la période de réchauffement chez les intoxiqués en hypothermie profonde."

De nombreux facteurs peuvent, avec l'hypothermie être responsable de tels arrêts cardiaques (toxiques en cause, acidose, hypoxie, troubles hydro-électrolytiques, etc...) mais aucun n'était au premier rang avant les trois arrêts cardiaques de notre étude survenus au cours du réchauffement.

2°) L'HEMODYNAMIQUE

a) les Valeurs Hémodynamiques en hypothermie:

Nous avons pu étudier les valeurs hémodynamiques de 6 malades en hypothermie avant tout traitement:

Obs.	$\overline{PA}$ mmHg	PVC mmHg	IC ml/mn/m2	IS ml/m2	F/mn	RPT dynes.sec cm-5/m2	WS gm/m2	T°
13	52	-1	1775	37,8	47	2385	26,2	33°2
20	108	5	2103	29	73	3877	40,6	33°8
25	88	0	2144	38	56	3280	45,4	34°2
29	56	10	1675	30	54	2194	19,3	29°6
39	80	-	3111	48,6	64	2054	52,2	34°5
68	104	2	2251	30	75	3570	41,6	33°
M	81	3	2176	35,5	61	2893	37,7	-

Cette étude nous montre les faits suivants:

- la P.A. moyenne varie de 52 à 108 mm de Hg avec un chiffre moyen de 81 mm de Hg.

- la Pression Veineuse centrale varie de -1 à 10 mm de Hg avec un chiffre moyen de 3 mm de Hg.

- l'index cardiaque est dans l'ensemble abaissé (chiffre moyen 2176 ml/mn/m2). 5 fois sur 6, il est inférieur à 2300 ml/mn/m2. L'étude graphique (Fig.N°3) montre bien que si au dessus de 35°C l'index cardiaque est très variable, il est toujours normal ou bas en hypothermie. Cependant, une plus grande série serait nécessaire pour en tirer des conclusions.

- l'index systolique varie entre 29 et 48,6 ml/m2 c'est à dire qu'il reste dans les limites de la normale; son chiffre moyen est de 35,5 ml/m2.

- les Résistances périphériques totales sont variables: trois fois elles sont normales, 3 fois elles sont élevées (chiffre moyen 2893 dynes.sec.cm-5/m2).

- le travail systolique varie de 19,3 à 52,2 gm/mn; 2 fois il est diminué, 4 fois il est normal (chiffre moyen 37,7 gm/mn).

- le rythme cardiaque est compris entre 54 et 75/mn avec un chiffre moyen de 61/mn.

Ainsi, on peut constater que si les débits cardiaques sont diminués, l'index systolique ne varie pratiquement pas. La diminution du débit apparait donc pour une grande part liée à la diminution de la fréquence.

Enfin, étudiant les variations des valeurs hémodynamiques chez un malade (Obs.N°13) au cours du réchauffement, nous avons remarqué que:

-le rythme cardiaque s'accélère progressivement;

- l'index cardiaque s'élève;

- les RPT par contre s'abaissent;

- la P.A. moyenne augmente.

L'index cardiaque parait donc lié aux variations de la température par l'intermédiaire de la fréquence; LARENG(1970) souligne le parallèlisme entre l'insuffisance circulatoire aigue et le degré de l'hypothermie.

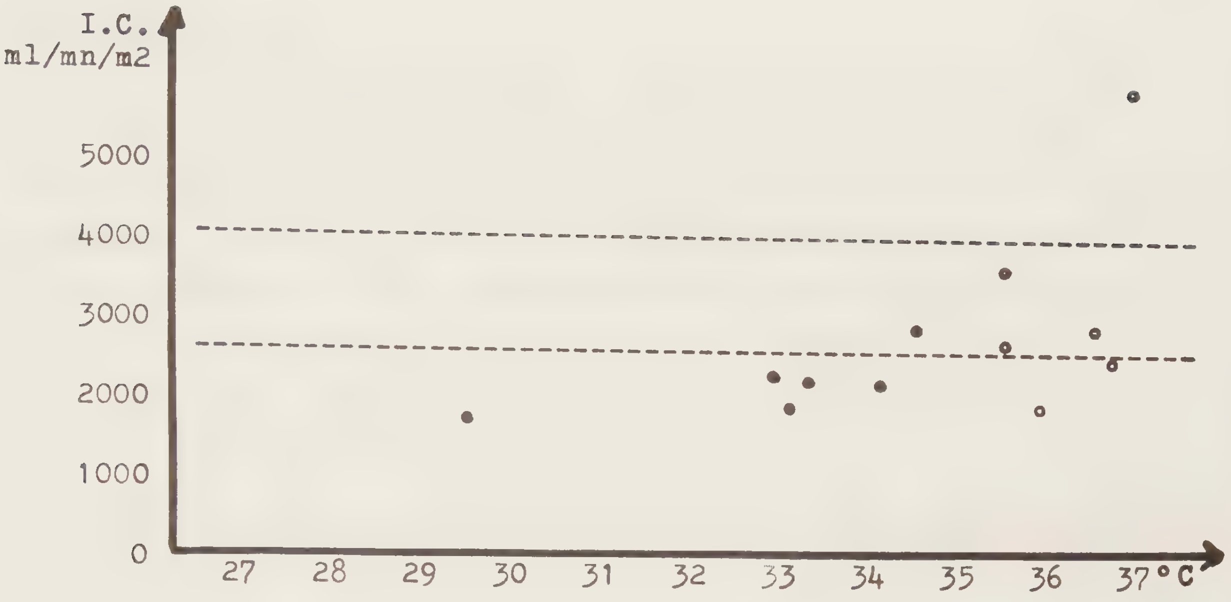


FIG.3: Index cardiaque et Température

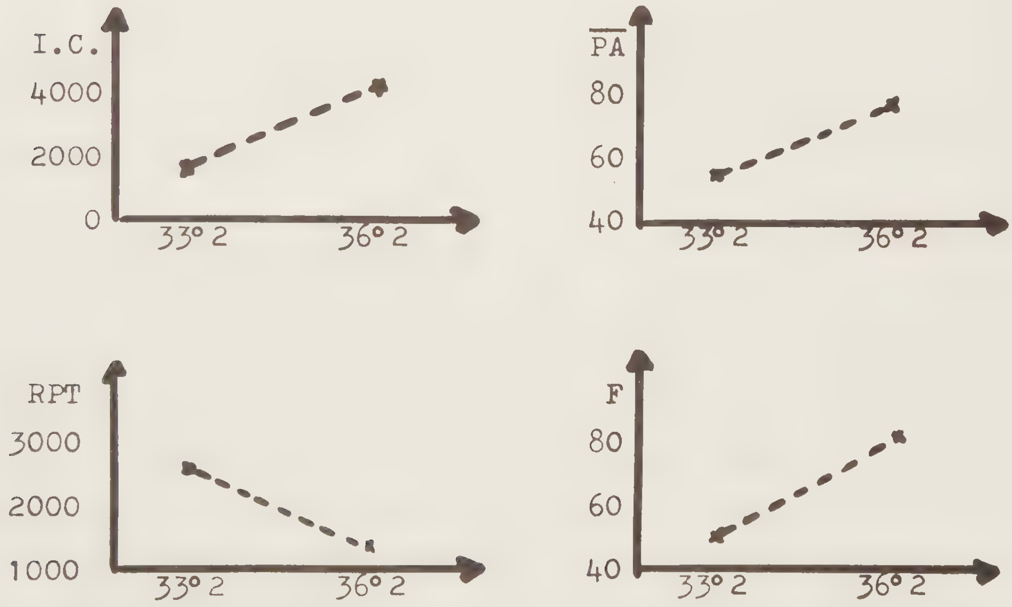


FIG.4: Evolution des valeurs hémodynamiques lors du réchauffement
(observation N° 13)

b) le Collapsus:

C'est une complication très fréquente des comas toxiques avec hypothermie puisque nous avons observé 30 collapsus (définis par une T.A. systolique égale ou inférieure à 70 mm Hg mesurée à l'appareil de Vaquez) soit dans 37,5 des cas. Dans la serie comparative de 80 intoxications médicamenteuses sans hypothermie, la fréquence du collapsus est de 11,25%.

Nous avons pu étudier les valeurs hémodynamiques de trois malades hypothermiques en collapsus:

Obs.	$\overline{PA}$ mmHg	PVC mmHg	IC ml/mn/m2	IS ml/m2	F/mn	RPT dynes.sec cm-5/m2	WS gm/m2
29	56	10	1675	30	54	2194	19,3
13	52	-1	1775	37,8	47	2385	26,2
67	36	-3	1470	23	64	2118	12,2

Nous pouvons constater que l'index cardiaque est nettement abaissé de même que le travail systolique; les RPT sont par contre normales; nous allons revenir sur ces constations et sur leurs conséquences.

c) le Remplissage vasculaire:

Chez 4 malades en hypothermie, nous avons effectué un remplissage vasculaire avec 700 cc de Plasma, les valeurs hémodynamiques étant calculées avant et à la fin du remplissage vasculaire. Cette opération a été parallèlement réalisée chez deux sujets dont la température était supérieure à 35°C.

	Avant PLASMA					Après PLASMA				
Obs.	F/mn	IC ml/mn/m2	$\overline{PA}$ mmHg	PVC mmHg	WS gm/m2	F/mn	IC ml/mn/m2	$\overline{PA}$ mmHg	PVC mmHg	WS gm/m2
13	47	1775	52	-1	26,2	42	1740	56	6	28,2
20	73	2103	108	5	40,6	90	4305	120	7	73,7
25	56	2144	88	0	45,5	100	4917	108	4	69,3
68	77	2774	94	2	45	85	3967	108	7	63,1

Constatant que le remplissage vasculaire sous contrôle de la PVC permet le plus souvent de corriger les désordres hémodynamiques, nous avons tenté d'expliquer cette hypovolémie.

GAJDOS s'appuyant sur les travaux de SHUBIN et WEIL et surtout de ETSTEN, pense que ces perturbations hémodynamiques sont liées à une diminution du retour veineux.

Cette diminution du retour veineux ne semble pas en rapport avec une hypovolémie vraie puisque nous observons que nos malades avaient tous une masse sanguine totale normale.

Faisant les mêmes observations, GAJDOS conclut que la diminution du retour veineux est plus probablement liée à une vaso-dilatation du système capacitif.

Ce mécanisme jouerait un rôle majeur dans la genèse des collapsus en provoquant une diminution de la "volémie efficace" et le traitement logique conduit donc à l'augmentation du retour veineux par la perfusion de grosses molécules (plasma ou succédané artificiel), nous reviendrons sur ce fait à propos de la thérapeutique.

Nous avons étudié les courbes de "fonction ventriculaire" lors du remplissage chez les 4 malades hypothermiques ainsi que chez d'autres dont la température est supérieure à 35°C (Fig.N°5).

Nous remarquons, sans pouvoir en tirer de conclusions et d'autre part sans pouvoir en affirmer la cause (toxique ou hypothermique) que les 2 hypothermies les plus profondes ont les moins bonnes courbes de "fonction ventriculaire" alors que les autres sont sensiblement normales. La "performance" plus médiocre du ventricule en hypothermie invite donc à la prudence lors du remplissage vasculaire de tels malades.

d) les Vasopresseurs:

- Effet de l'ISOPROTERENOL: Nous avons pu étudier ses effets chez 2 malades; la perfusion d'Isoprotérénol (4µg/mn) entraine chez le premier (Obs.N°13) une élévation massive de l'index cardiaque de 1740 à 4510 ml/mn/m2, une accélération de la fréquence de 42 à 90/mn, une baisse de la PVC de 6 à 4 mm Hg, la PA moyenne ne variant pratiquement pas (de 56 à 60 mm de Hg), les RPT s'abais-

sent nettement de 2250 à 952 dynes.sec.cm-5/m2.

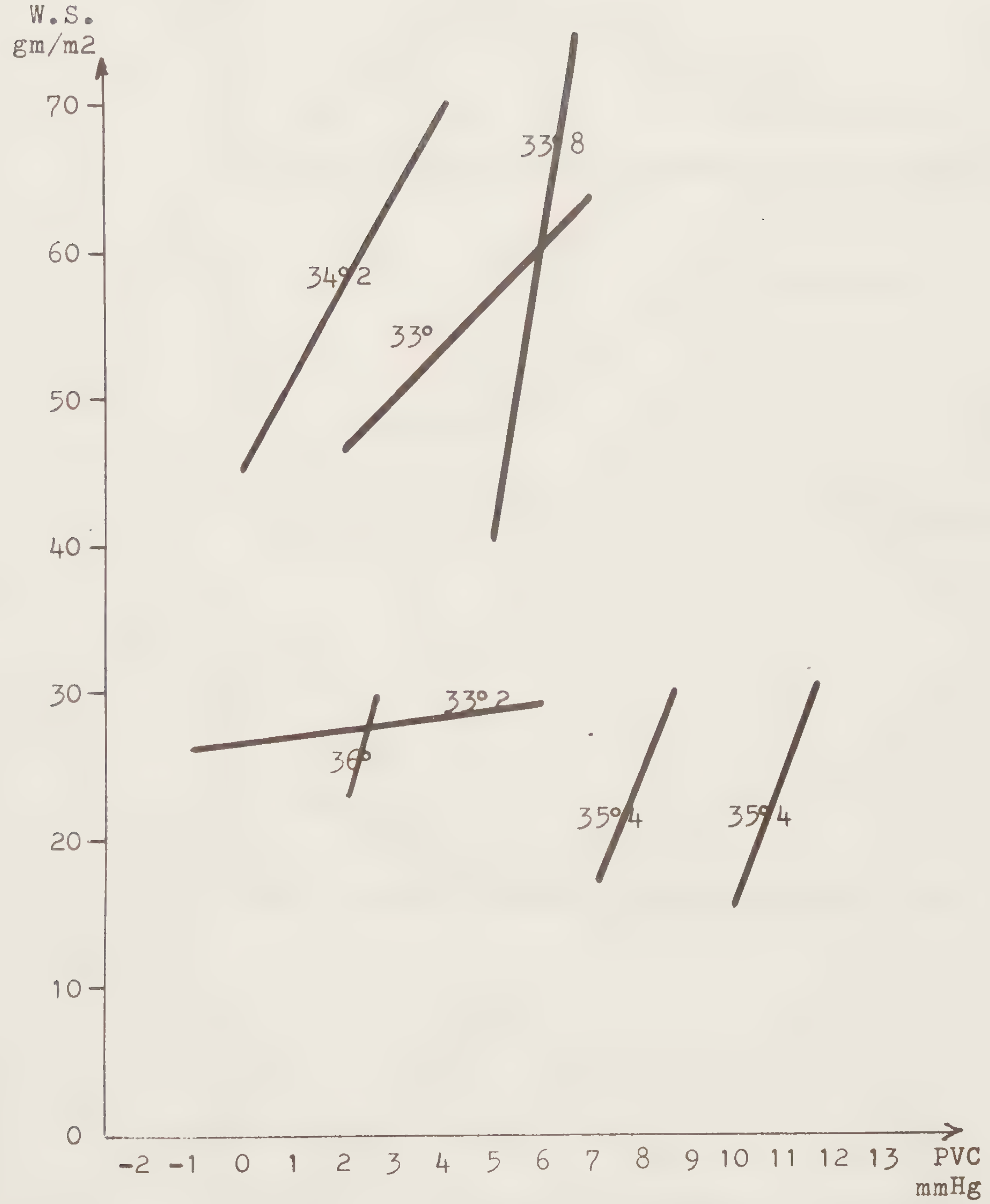
Le deuxième malade (Obs. N°29) a reçu une dose minime (1,7µg/mn) et si les effets sont tout à fait superposables à l'exemple précédent, nous devons noter (Fig.6) que les effets de la drogue persistent presque une heure après l'injection. Il pourrait donc exister une accumulation d'Isoprotérénol qui aboutirait à un taux circulant élevé. Cette constation jointe à son effet médiocre sur la PA moyenne, notée aussi par LARENG, au risque de troubles du rythme (NICOLAS 1972), voire à leur inefficacité observée par de nombreux auteurs, souligne le danger de l'emploi d'une telle drogue au cours des hypothermies. Notons que l'augmentation importante du débit cardiaque est liée à l'effet veino-constricteur et à l'action inotrope positive de l'Isoprotérénol.

- Effet de la NORADRENALINE: 3 perfusions successives de Noradrénaline (40 g/mn) ont été réalisées dans l'observation numéro 13; si la fréquence n'est pas modifiée, le débit cardiaque est augmenté de même que la PVC et la PA moyenne alors que l'effet sur les RPT est faible (une fois augmentées , deux fois inchangées). L'augmentation du débit cardiaque pourrait être liée à l'effet veino-constricteur de la Noradrénaline (WEBB-PEPPLOC 1968) aboutissant à une augmentation du retour veineux.

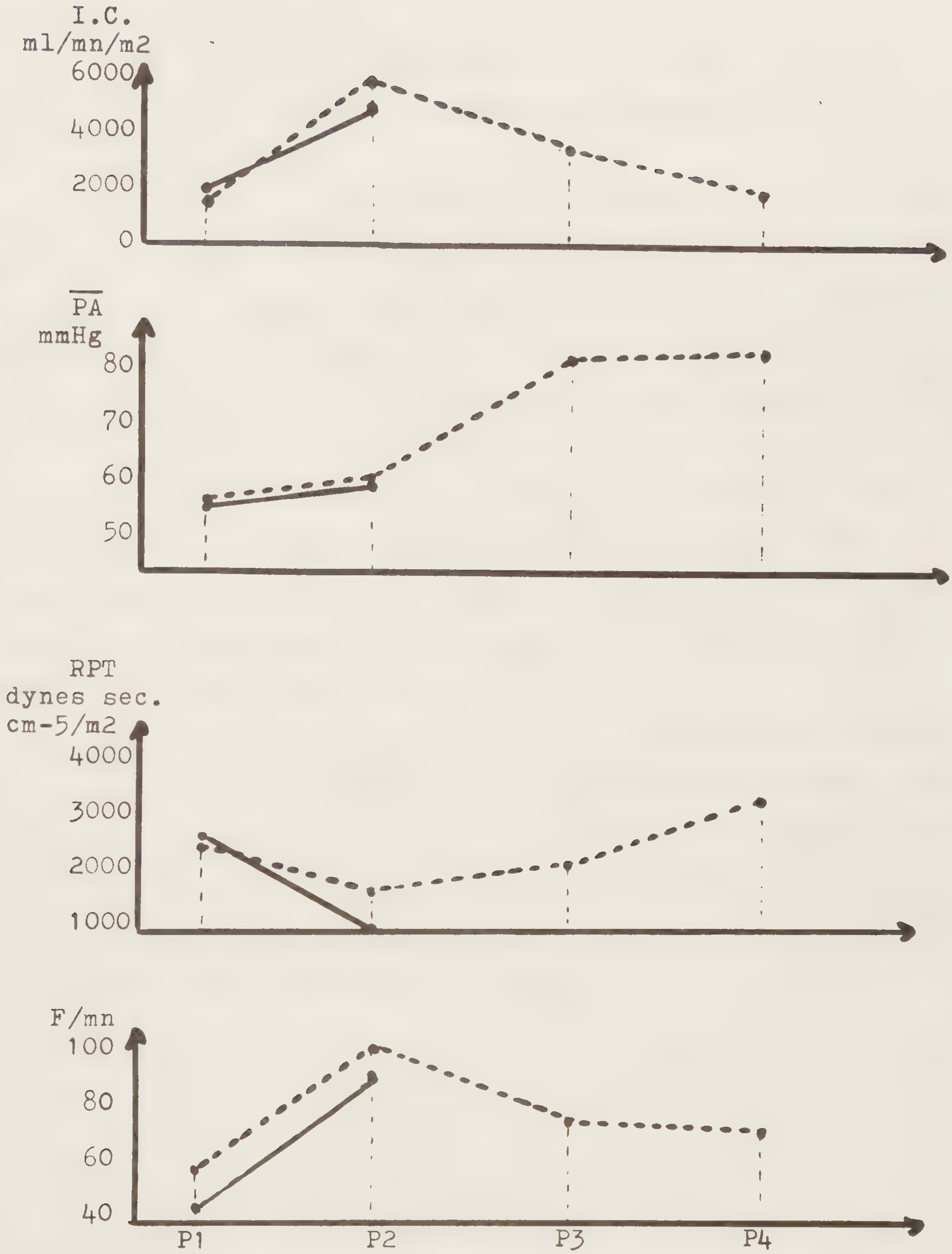
Ainsi, les effets du remplissage vasculaire d'une part, et ceux des drogues vasopressives d'autre part sur les valeurs hémodynamiques des sujets en hypothermie semblent donner un rôle important à la diminution du retour veineux dans la genèse du collapsus complication très fréquente de ces comas toxiques avec hypothermie.

3°) IRRIGATION SANGUINE ET CONSOMMATION D'OXYGENE

L'étude comparative de ces deux fonctions permet de mieux comprendre la bonne tolérance des organes (en particulier du cerveau et du coeur) à l'hypothermie ainsi que la réversibilité



<u>FIG.5: Courbes de "fonction ventriculaire"</u>
(Effet d'une perfusion de plasma sur la PVC et le Travail Systolique)



P1: avant injection de l'Isoprotérénol
P2: injection de l'Isoprotérénol
P3: 20 minutes aprés
P4: 60 minutes après

FIG.6: Etude de l'effet de l'Isoprotérénol
(——— Observation N° 13)
(- - - - - " N° 29)

des lésions dues au froid.

Les études d'HOLOBUT(1969) sur les chiens, montrent comment l'irrigation sanguine s'adapte en fonction des besoins tissulaires en oxygène.

Les irrigations cardiaques et cérébrales sont les plus stables puisqu'elles diminuent respectivement de 23 et 27% à 25°C. Dans le même temps, la consommation d'oxygéne diminue d'environ 30% pour ces deux organes. Irrigation et consommation d'oxygène diminuant donc de façon parallèle, on comprend ainsi que la chute du débit cardiaque et de la T.A. observée en hypothermie soit bien tolérée par le coeur et le cerveau.

Au niveau du rein, la consommation d'oxygène en hypothermie subit une baisse considérable (83%) sans doute liée à la suppression de la fonction tubulaire distale. Par contre, si le débit-minute sanguin du rein chute de 64%, il reste le plus élevé de tous les organes en hypothermie. Le rein semble donc lui aussi très bien protégé contre le froid.

Classiquement (BIGELOW 1950) à la température de 30°C chez l'homme, la baisse globale de la consommation d'oxygène est de l'ordre de 50%. ROLLY(1970) note qu'au cours du réchauffement les consommations d'oxygène sont plus élevées que celles notées lors du refroidissement à température égale. Les besoins d'oxygène sont donc accrus lors du réchauffement et ainsi une oxygénation suffisante doit être réalisée à ce stade.

ooooooooooooo

III - L'EQUILIBRE ACIDE-BASE

Les perturbations de l'équilibre métabolique en hypothermie ont été étudiées depuis de nombreuses années. ROSENTHAL (1948), SEVERINGHAUS(1956) et ROSENFELD(1963) ont permis de mieux comprendre les mécanismes des modifications acido-basiques en fonction de la température. Les facteurs principaux de ces modifications sont:

- les modifications physico-chimiques
- les modifications respiratoires
- l'acidose métabolique
- les modifications rénales

1°) Les modifications PHYSICO-CHIMIQUES:

Si l'on refroidit de 38°C à 27°C du sang contenu dans une seringue hermétiquement fermée, les mesures biologiques montrent que:

- le pH s'élève de 7,40 à 7,547 (ROSENTHAL)
- les bicarbonates s'élèvent modérément
- la PCO_2 s'abaisse

Cependant les modifications observées chez les malades en hypothermie sont différentes. En effet, in vivo, la solubilité du CO_2 s'élève avec la baisse de la température et ainsi accroit la quantité d'acide carbonique qui vient équilibrer la hausse du pH. Cette élévation de la quantité d'acide carbonique a pour conséquence une diminution du pouvoir tampon plasmatique qui constitue un des facteurs les plus importants du déséquilibre acido-basique en hypothermie (ROSENFELD).

2°) Les modifications RESPIRATOIRES:

Elles sont liées à une réduction de la fréquence respi-

ratoire, du volume courant et de la ventilation-minute (ROSENFELD); mais par contre la diffusion n'est pas modifiée (LISSAC). On aboutit ainsi à une hypoventilation avec acidose respiratoire qui peut encore être aggravée par l'existence de complications broncho-pulmonaires.

3°) l'ACIDOSE METABOLIQUE:

Bien que la fréquence de l'insuffisance circulatoire aigue au cours des hypothermies soit très élevée (cf hémodynamique), la diminution de l'irrigation des organes est le plus souvent compensée par une diminution de la consommation d'oxygène à peu près équivalente. Cependant, une insuffisance circulatoire aigue prolongée peut malgré tout provoquer un certain degré d'anoxie tissulaire qui sera responsable d'une élévation de l'acide lactique sanguin.

Cet acide lactique ne pouvant être métabolisé par le foie dont les capacités métaboliques sont très diminuées, va s'accumuler dans le sang et provoquer une acidose métabolique. Par ailleurs une élévation de la lactacidémie accroit la susceptibilité du myocarde et favorise donc la survenue de troubles du rythme et de la conduction (ROSENFELD).

4°) Les modifications RENALES:

Elles sont dues , nous le verrons, à la diminution de l'activité tubulaire distale en hypothermie. La baisse de la réabsorption du Sodium en échange d'ions H+ entraine une diminution de la capacité du rein à excréter les ions acides. Le rein hypothermique ne peut donc jouer son rôle de régulateur acido-basique.

Ainsi, toutes ces modifications observées lors de la baisse de la température tendent à briser l'équilibre acide- base dans le sens d'une baisse du pH sanguin.

ETUDE CLINIQUE

Nous avons pu mesurer les gaz du sang artériel en hypothermie chez 66 de nos malades.

Les valeurs des gaz du sang étant données primitivement à 37°C, nous les avons recalculées pour la température réelle du malade au moment du prélèvement, grâce aux classiques coefficients de ROSENTHAL. Ce sont ces valeurs corrigées que nous avons représentées sur le graphique de DAVENPORT.

a) l'acidose respiratoire:

10 malades présentent une acidose respiratoire. Parmi ces dix, 3 sont compensées par une élévation des bicarbonates, 6 sont des acidoses respiratoires prédominantes et relativement modérées (le plus souvent liées à un encombrement bronchopulmonaire) et sont corrigées ultérieurement par la ventilation artificielle; enfin, une observation (N°63) que nous rapportons par ailleurs présente une acidose mixte importante: la PCO_2 corrigée est de 69 mm Hg, le pH est à 7,20, le CO_2T à 28 mEq/l, la participation métabolique de l'acidose est illustrée chez ce malade qui a présenté un collapsus important de plus de 24h, par une lactacidémie à 118 mg%.

LISSAC rapportant une observation d'hypothermie accidentelle avec acidose respiratoire, souligne le rôle de l'état du malade lors de l'arrivée à l'hôpital (apnée), de l'hypoventilation par dépression des centres respiratoires, enfin d'une bronchopneumopathie chronique associée. Mais les valeurs normales de l'hématose du poumon emphysémateux de son malade, l'amènent à retenir la responsabilité d'une hypoventilation due à l'hypothermie.

McNICOL étudiant les gaz du sang de 8 comas hypothermiques relève 2 acidoses respiratoires; surtout il souligne l'importance de l'hypoxémie chez ces malades.

Ces deux auteurs insistent sur l'effet thérapeutique majeur qu'a constitué la ventilation assistée. Pour LISSAC il ne

fait aucun doute que la guérison est à mettre au crédit de la ventilation assistée.

b) l'acidose métabolique:

6 malades présentent une acidose métabolique. Parmi ces 6 malades, 3 sont compensés par une baisse de la PCO2 due à la ventilation assistée. Celui qui a la PCO2 la plus basse (29 mm Hg) peut faire discuter une alcalose respiratoire, mais l'existence d'un collapsus prolongé et d'un trou anionique élevé (9 mEq/l) nous ont conduit à en faire une acidose métabolique compensée par une ventilation artificielle. 2 fois il s'agit d'une acidose métabolique modérée; enfin, 1 fois l'acidose métabolique est plus importante (pH=7,30; CO2T=15mEq/l;) et n'est pas compensée malgré une ventilation élevée (PCO2=29 mm Hg).

Il est assez remarquable que contrairement aux données classiques, l'acidose métabolique reste peu fréquente dans notre étude. Ce fait est à mettre au crédit de la lutte prioritaire contre les perturbations hémodynamiques et rejoint les conclusions de ROSENFELD qui pense qu'avec une ventilation assistée et un état circulatoire satisfaisant les perturbations acido-basiques restent minimes en hypothermie.

Chez 7 malades nous avons mesuré la lactacidémie:

Obs.N°	T° C mini.	pH	PCO2 mmHg	CO2T mEq/l	Ac.lactique mg%	Ac.pyruvique mg%
22	23°	7,34	42	17	118	4,5
63	28° 2	7,20	69	28	118	4,1
29	27°	7,66	15	17	47	1,64
4	34° 5	7,36	45	25	23,5	1,58
1	30° 2	7,43	41	28	16,5	0,38
46	34°	7,49	33	26	12	0,69
35	28°	7,61	25	26	10	0,62

Nous observons donc une élévation franche de la lactacidémie chez trois malades . Or ces 3 observations que nous rapportons par ailleurs sont des hypothermies majeures, prolongées avec un collapsus qui a duré plus de 24 heures. Dans l'observation N° 35 l'état hémodynamique est toujours resté satisfaisant malgré l'hypothermie profonde.

c) l'alcalose respiratoire:

32 malades présentent une alcalose respiratoire. 1 fois, (Obs.N° 29) l'existence d'une lactacidémie à 47 mg% avec un trou anionique élevé à 10 mEq/l permet de penser qu'il existe une acidose métabolique masquée par l'hyperventilation.

Dans toutes les autres observations, l'élévation modérée ($\leqslant$ 3 mEq/l) du trou anionique est compatible avec l'élévation des lactates observée dans les hyperventilations (LISSAC 1966 ; POYART 1972).

Il est interessant de noter que:

- les 32 malades ont tous subi une ventilation artificielle;
- tous les malades dont la PCO_2 est inférieure à 20 mm Hg sont des hypothermies inférieures à 33° C;
- enfin, 14 des 21 malades dont la température est descendue sous 33° C, soit 66%, présentent une alcalose respiratoire; ce pourcentage est de 48% pour l'ensemble des hypothermies de notre série (32 cas sur 66), mais seulement 16% chez les malades normothermiques de notre série témoin de comas toxiques.

Il apparait donc que les malades hypothermiques sont plus facilement hyperventilés que les normothermiques lorsque les paramètres de la ventilation artificielle (fréquence, volume courant oxygène) sont identiques.

On peut penser que c'est le ralentissement de l'activité cellulaire et donc la diminution de la production de CO_2 des cellules hypothermiques qui explique la facilité avec laquelle ces malades se mettent en alcalose gazeuse sous respiration artificielle.

Le contexte clinique (coma profond, résolution musculaire) est aussi un des facteurs de cette hyperventilation.

Cependant, tous ces malades et en particulier ceux dont la PCO2 était inférieure à 20 mm Hg ayant rapidement récupéré une gazométrie normale, il ne semble pas que l'alcalose respiratoire soit dangereuse, surtout qu'au cours du réchauffement l'activité métabolique s'élève massivement.

PASSELECQ indique que pour beaucoup d'auteurs, l'alcalose gazeuse assurée par l'hyperventilation est un facteûr de sécurité indispensable. D'autres estiment que le respect d'une PCO2 aussi proche que possible de la normale est préférable.

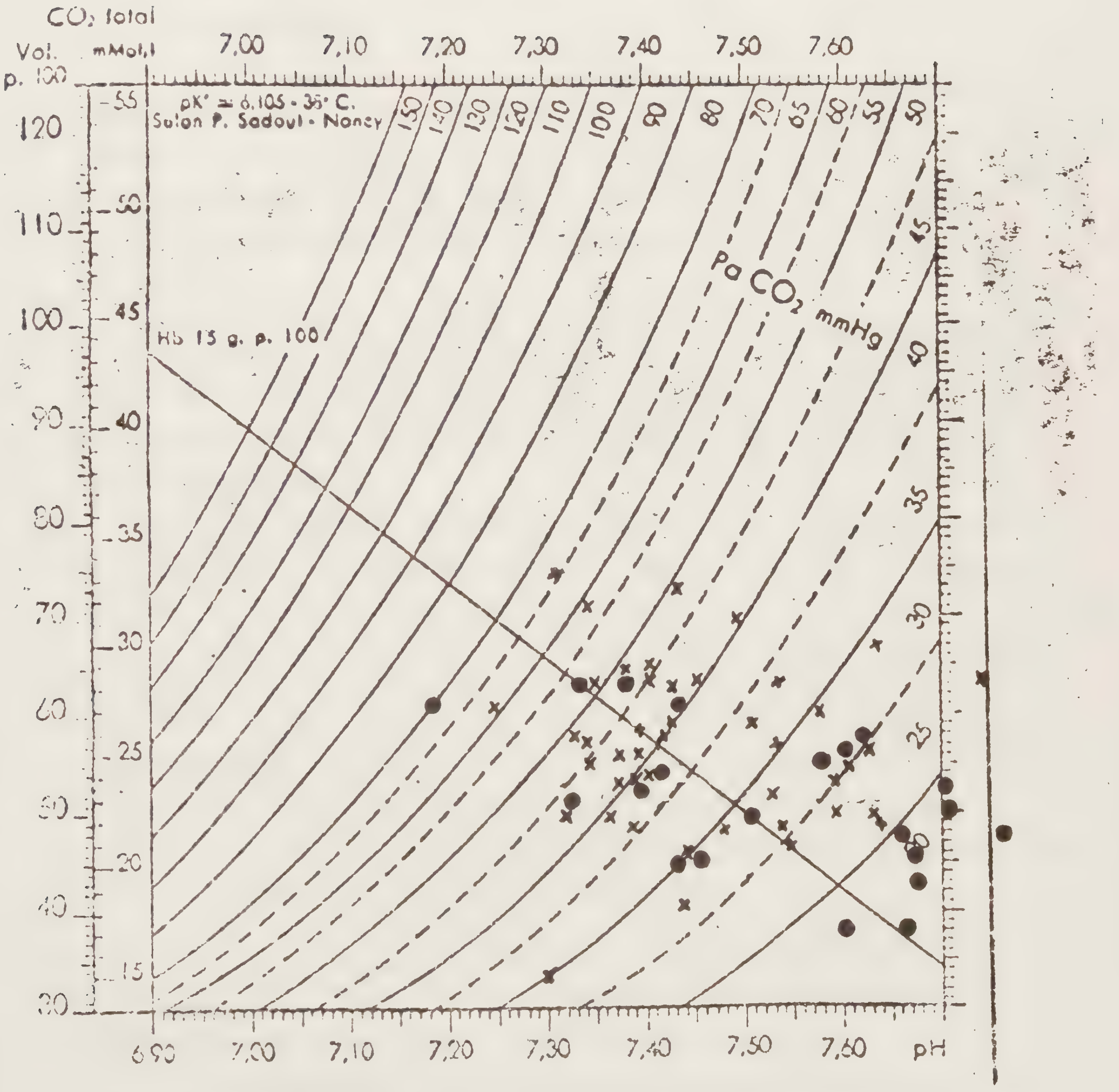
Enfin, pour PERRET(1966) l'alcalose respiratoire est habituelle dans l'état de choc d'apparition récente; elle correspond à la phase d'hyperventilation contemporaine de l'hypotension initiale.

d) l'alcalose métabolique:

Un malade présente une alcalose métabolique modérée (pH=7,47; PCO2=41; CO2T=31 mEq/l) que l'on peut rattacher à la perfusion d'une certaine quantité de soluté bicarbonaté avant le prélèvement.

e) Enfin, 17 gazométries peuvent être considérées comme étant dans les limites de la normale: pH compris entre 7,35 et 7,45; PCO2 entre 35 et 48 mm Hg; CO2T entre 23 et 28 mEq/l.

oooooooooooo



● Hypothermies inférieures à 33° C

× Hypothermies comprises entre 33° et 35° C

IV - LE REIN

1°) La DIURESE:

La polyurie est une conséquence classique de l'hypothermie; cependant dans notre étude il n'est pas possible d'interpréter le comportement de la diurèse puisque dans la plupart des cas, les malades ont été soumis à une diurèse forcée (l'apport de solutés liquidiens étant habituellement de 4 à 6 litres par 24 heures).

Le chiffre moyen de cette diurèse (74 observations) se situe à 4,120 litres pour les premières 24 heures, chiffre qui est tout à fait comparable avec la diurèse moyenne de 80 comas toxiques soumis à une diurèse forcée semblable, qui se situe à 3,970 litres par 24h.

Par contre, GAUTIER(1972) montre, en comparant 2 series de malades ne différant que par la température, que la polyurie apparait pour des hypothermies mineures.

Tous les auteurs ont souligné le contraste entre cette polyurie et la baisse de la Filtration Glomérulaire et du Flux plasmatique rénal en hypothermie; il s'agit donc d'un trouble de la réabsorption de l'eau. La diminution de la réabsorption tubulaire de l'eau est bien illustrée par l'étude du pourcentage excrété de l'eau filtrée (E/F_{H2O}): WEISS montre que ce coefficient augmente nettement aux basses températures.

On aboutit ainsi à une insuffisance rénale qui, en dépit d'un débit sanguin et d'une filtration glomérulaire très diminuées, s'accompagne d'une polyurie, contrairement à ce que l'on observe en normothermie lors du choc par exemple.

Notons enfin que pour JUSTIN-BESANCON(1958) et NICOLAS (1972) l'hypothermie tend plutôt à réduire la diurèse.

2°) l'UREE:

L'urée sanguine a été mesurée en hypothermie dans 70

observations; sa valeur moyenne est de 0,365 g/l, chiffre qui est donc dans les limites de la normale. Dans notre étude, l'hypothermie ne modifie pas le taux de l'urée sanguine ce qui est en accord avec l'expérimentation (BOYLAN).

Dans 62 observations, nous avons pu recueillir les urines correspondant à la période hypothermique: la concentration uréique urinaire est très basse puisque dans 66% des cas, elle est inférieure à 5 g/l.

$U < 5$ g/l	41 cas
$5 \leq U \leq 10$ g/l	15 cas
$U > 10$ g/l	6 cas

Cette faible concentration uréique urinaire serait due à une élévation de la réabsorption de l'urée aux basses températures, en rapport avec une baisse de la concentration uréique de la médullaire (BOYLAN).

3°) le GLUCOSE:

La recherche d'une glycosurie a été faite chez 47 malades. Elle est présente 36 fois, soit dans 77% des cas (dosage pondéral du glucose dans les urines correspondant à la phase d'hypothermie). Notons que tous les malades ont reçu pendant cette période des solutés glucosés.

glycosurie(g/l)	Nb. de cas
0	11
< 2	14
$2 \leq \; < 10$	19
≥ 10	3

Cependant si la glycosurie est souvent secondaire à l'hyperglycémie, le mécanisme essentiel reste la baisse des fonctions de sécrétion et de réabsorption du glucose en hypothermie. KANTER a montré que le Tm du glucose décroit linéairement avec la température.

4°) les autres SUBSTANCES urinaires:

La dépression des fonctions tubulaires par le froid rend compte des modifications importantes des substances dissoutes. WEISS montre que si l'on considère le rapport U/P de ces substances, il tend vers l'unité lorsque la température décroit; c'est à dire, en définitive que les tubes rénaux, aux fonctions progressivement déprimées, deviennent de moins en moins capables de modifier la composition de l'ultra -filtrat plasmatique.

Il n'est bien sûr pas possible dans les conditions de la clinique de mettre en évidence de telles modifications; dans notre série, les natriurèses sont normales ou hautes et les kaliurèses sont normales dans leur majorité.

Enfin, nous avons constaté une protéinurie, toujours modérée chez 12 malades. GAUTIER fait des constatations identiques sans pouvoir leur attribuer de signification. Par contre, l'expérimentation montre que les urines sont dépourvues de protéines (WEISS).

5°) l'INSUFFISANCE RENALE AIGUE:

Elle est une complication parfois rencontrée au décours d'hypothermies accidentelles (Mc KEAN). Parmi nos 60 comas hypothermiques, nous l'avons notée chez 3 malades.

- dans l'observation N°41 l'oligo-anurie est survenue chez un sujet entré dans le service en coma dépassé, avec collapsus prolongé après une intoxication volontaire par le cyanure de potassium; le décès est survenu au bout de 4 jours.

- dans l'observation N°48 l'anurie était en train de se constituer lorsqu'est survenu le décès brutal (méthémoglobinémie ?); il s'agissait d'une intoxication par des doses massives de Nivaquine.

- l'observation N°63 mérite d'être détaillée:

Mr. F... James, 48 ans; intoxication volontaire par BINOCTAL et LARGACTIL en quantité indéterminée. Découvert dans le coma environ 24h plus tard.

Admis en Réanimation le 20 juin 1966 à 12 heures. Coma très profond, sans aucune réaction au pincement, pupilles en myosis sans réaction à la lumière, cornéens abolis mais réflexes ostéo-tendineux tous obtenus, amples avec lenteur remarquable à la décontraction. La T.A. est imprenable, le pouls fémoral percep-

tible, bradycardie à 48, hypoventilation, encombrement pulmonaire et cyanose. Le reflexe oculo-cardiaque est nul, les extrémités sont glacées; Hypothermie à 28°2;

E.C.G.(Dr.J.N.Mercier): rythme idio-ventriculaire, élargissement des complexes ventriculaires avec onde J et sans décalage de ST dans les précordiales gauches.

Gazométrie: pH=7,20; PCO2=69 mm Hg; CO2T= 28mEq/l. Le ionogramme montre: Na^+=143 mEq/l; K^+=6,4 mEq/l; Cl^-=103 mEq/l; acide lactique: 118 mg%; acide pyruvique 4,1 mg%; soit une acidose mixte avec kaliémie élevée et hyperlactatémie très importante.

Intubation immédiate et respiration artificielle. Alcalinisation, sérum glucosé hypertonique. Réchauffement.

La température remonte à 37°C en 12 heures, puis s'élève à 40°C avec un pouls entre 120 et 140/mn. Après quelques heures, laT.A. se stabilise entre 6 et 7 de maxima mais la diurèse est presque nulle. A l'ECG, disparition rapide du bloc et réapparition d'un rythme sinusal avec troubles mineurs de la repolarisation. Franche amélioration sur le plan neurologique dès la 20e heure: agitation et ouverture des yeux à l'appel, réflexes ostéo-tendineux présents et normaux.

Devant la persistance de l'hypotension artérielle et d'une oligurie extrème, on administre de l'Isoprotérénol en perfusion veineuse: la TA monte à 12/7, mais la diurèse reste très basse (10 ml/h)..

Le 22 juin, la conscience est normale. Dans les jours suivants, oligo-anurie avec azotémie croissante qui conduit le 30 juin à la mise en route d'une dialyse péritonéale. Celle-ci sera compliquée par des troubles de la conscience et des crises convulsives vraissemblablement en rapport avec les perturbations hydro-électrolytiques, mais la guérison sera finalement obtenue, permettant, un mois plus tard le transfert du malade en milieu psychiatrique.

E.E.G.

20 juin: polypointes rapides de 9 à 11 c/s, survoltées, de projection bitemporale, surchargées de myogrammes. Absence de réaction d'arrêt au pincement.
22 juin: rythme occipital de 6 à 7 c/s entrecoupé de figures plus lentes de 3 c/s. Réaction d'arrêt visuelle correcte.
23 juin: alpha de 8 à9 c/s entrecoupé de figures lentes moins nombreuses.
25 juin: tracé normal.

Mc KEAN(1970) rapporte une observation d'insuffisance rénale aigue après une hypothermie accidentelle, traitée par dialyse péritonéale. Les modifications histologiques observées suggèrent que l'anurie était secondaire à l'ischémie rénale. Les altérations ne surviendraient pas en hypothermie, mais au cours de périodes anoxiques lors du réchauffement.

L'auteur souligne l'importance d'un bon remplissage vasculaire et de perfusions de Mannitol en période réchauffement afin d'éviter de tels accidents.

Ces faits s'accordent assez bien avec notre observation où un collapsus prolongé plus de 24h peut rendre compte de l'anurie; il est même probable que l'hypothermie majeure de cette observation ait protégé les reins d'une ischémie plus importante.

FELL(1968) rapporte un cas d'insuffisance rénale aigue après hypothermie; le traitement par dialyse péritonéale amène une guérison sans séquelles.

ooooooooooooooo

V - LE PANCREAS

1°) PANCREATITE ET HYPOTHERMIE:

Depuis longtemps, avait été invoqué le rôle de l'hypothermie en tant que facteur déclenchant d'une pancréatite. SANO et SMITH(1940) faisant l'autopsie de 50 sujets traités par hypothermie pour des affections diverses observèrent 5 cas de pancréatite. Depuis de nombreuses observations sont venues confirmer ce fait:

- DUGUID(1961) dosant l'amylase chez 15 malades dont la température est inférieure à 32°C relève une amylasémie supérieure à la normale dans 11 cas; 5 d'entre eux présenteront une nécrose pancréatique évidente à l'autopsie.
- READ(1961) analyse 2 observations d'hypothermie accidentelle avec pancréatite.
- ROSIN(1964) observe une élévation de l'amylasémie dans 9 observations d'hypothermie sur 11, avec dans un cas une pancréatite évidente à l'autopsie.
- GOULON(1967) discute, parmi d'autres facteurs étiologiques le rôle de l'hypothermie à propos d'une encéphalopathie pancréatique.
- LARENG(1970) observe une pancréatite aigue dans la semaine qui a suivi une intoxication médicamenteuse avec hypothermie.

Dans notre étude, l'amylasémie a pu être dosée 24 fois, soit en phase hypothermique, soit dans les jours qui suivent: 4 fois, nous avons observé une amylasémie franchement pathologique avec amylasurie élevée.

Dans la première observation (N°17) nous n'avons eu qu'un seul dosage (800 US) à 31°C et nous n'avons donc pas pu en suivre l'évolution.

Dans la seconde observation que nous rapportons par ailleurs (N°29), l'amylasémie a été mesurée dans les jours qui

ont suivi une hypothermie à 27°C. Elle était à 3200 US le lendemain du retour à 37°C, 800 US 3 jours après, 400 US 4 jours après.

La troisième observation a déjà fait l'objet d'une communication (GOULON 1967). Il s'agit d'une encéphalopathie pancréatique survenant au 6e jour d'une intoxication médicamenteuse avec hypothermie à 31°4.

Enfin, la quatrième observation a pu faire l'objet d'une étude détaillée: OBSERVATION N°1

Mr. A... Guy, 35 ans, entre dans le service le 20 mars 1967 à 20h après une ingestion volontaire de LARGACTIL, VALIUM et THERALENE en quantité indéterminée. Il a été trouvé dans un bois en coma profond. Avant l'entrée dans le service, un collapsus et des pauses respiratoires entrainent une intubation trachéale et l'injection d'hémisuccinate d'hydrocortisone.

Dans le service, le malade présente un coma d'intensité moyenne avec hypothermie à 30°2, la T.A. est à 10 de maxima, le pouls à 48. Une ventilation assistée et une diurèse forcée sont mises en route.

Les examens biologiques montrent: une hyperglycémie à 2 g/l, une hypokaliémie à 3,3 mEq/l, une acidose métabolique modérée, mais lorsqu'on corrige les chiffres en fonction de la température la gazométrie est normale. Enfin, l'amylasémie est à 300 US.

L'ECG montre un rythme sinusal, un empâtement de la branche descendante de QRS, quelques extra-systoles ventriculaires.

le 21 mars: le malade se reveille, est extubé à 14h; la température remonte lentement (31°C le matin, 34°C le soir), mais surtout l'amylasémie qui était à 800 US le matin, est à 1200 US le soir à 18h; devant cet état, un traitement par les antienzymes est entrepris: INIPROL 5 millions d'unités, puis à doses croissantes.

L'EEG montre un tracé dont le rythme occipital de 7c/s entrecoupé de figures théta de 6 c/s s'efface bien à l'ouverture des yeux. Il s'agit d'un tracé presque normal.

le 22 mars, l'examen neurologique est normal, la température est de 37°C, l'amylasémie est à 3200 US avec amylasurie à 16 UW; une ponction lombaire montre une albuminorachie à 0,86 g/l et un taux d'amylase à 3,8 US.

le 23 mars: l'amylasémie est à 2100 US, l'amylasurie à 64 UW, les transaminases légèrement élevées (SGOT=22 mU/ml; SGPT=13 mU/ml)

Puis l'amylasémie va décroitre progressivement pour atteindre des chiffres sub-normaux (250 US) vers le 20e jour; une PL faite 8 jours après la première montre une baisse de l'albuminorachie à 0,40 g/l et un taux d'amylase à 3 US.

Le traitement par l'INIPROL a duré 6 jours, soit une dose totale de 35 millions d'unités.

le 8 avril, le malade sort du service; guérison sans séquelles.

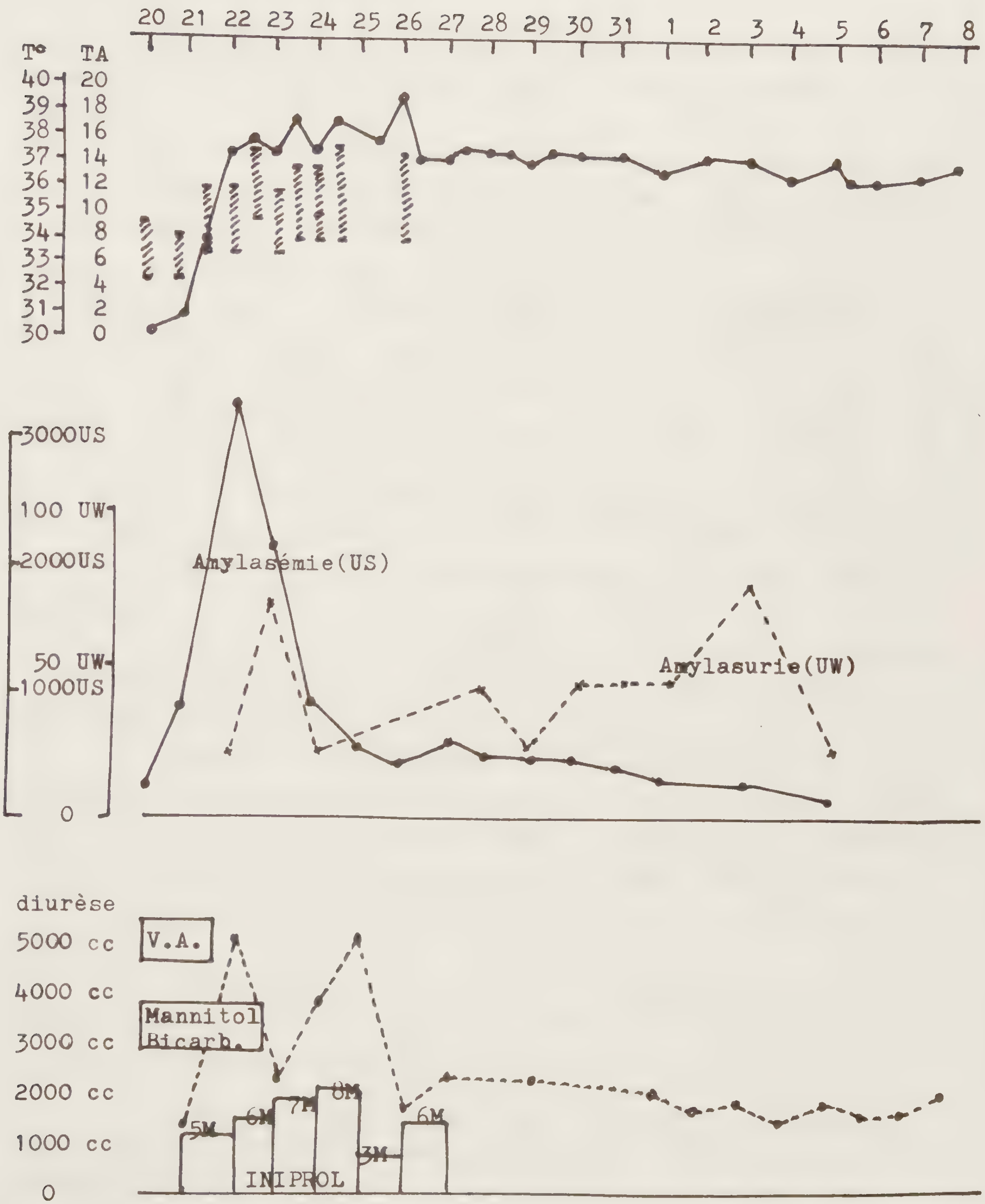


Fig.7: Observation N°1; Mr. A... Guy, 35 ans; intoxication par LARGACTIL, VALIUM et THERALENE;

Plusieurs faits méritent d'être notés:

Les 4 sujets de ces observations n'avaient pas d'antécédents notables, en particulier pas de troubles digestifs ni de Diabète.

Il s'agit de sujets relativement jeunes, ayant présenté des hypothermies assez profondes et prolongées sans insuffisance rénale aigue, mais tous avaient un collapsus prolongé (cf tableau).

Obs.N°	âge	T° min.	durée de l'hypothermie	Amylasémie maximale
17	33 ans	31°C	sup. à 20h	800 US
29	23 ans	27°C	sup. à 24h	3200 US
47	51 ans	31°4C	24h	2100 US
1	35 ans	30°2C	sup. à 30h	3200 US

Deux fois le pic d'hyperamylasémie est survenu dans les heures qui ont suivi le retour à 37°C.

Dans les 2 observations où l'on a pu étudier l'évolution de la pancréatite, le retour de l'amylasémie à des chiffres subnormaux s'est fait en 20 jours (Obs.N°1) et 22 jours (Obs.N°47).

Par ailleurs, contrairement à l'observation N°47 où la survenue de nombreux troubles neurologiques a fait poser le diagnostic d'encéphalopathie pancréatique, la malade de l'observation N°1 a toujours eu un examen neurologique normal dès les signes de l'intoxication disparus et ce pendant toute la durée de la pancréatite.

Enfin, sans que l'on puisse affirmer que son rôle soit déterminant, la chute de l'amylasémie survient dans les deux cas dès le lendemain du début du traitement.par les antienzymes.

Ainsi, bien que la survenue d'une pancréatite aigue après un épisode d'hypothermie profonde soit maintenant classique, la physiopathologie de l'action du froid sur le pancréas reste encore mal connue. Notons aussi que le seul critère que nous ayons retenu est l'hyperamylasémie et qu'il n'est pas certain qu'il existe une altération anatomique concommitante du pancréas. NICOLAS(1972) insiste sur la nécessité d'une preuve anatomique.

2°) L'INSULINE ET L'HYPERGLYCEMIE:

L'hyperglycémie de l'hypothermie était déjà connue de Claude BERNARD (Diabète du froid), mais son mécanisme longtemps discuté, n'a été précisé que depuis quelques années.

En particulier, les récents travaux de CURRY(1970), ont permis de montrer que c'est la diminution de la sécrétion de l'insuline qui est à la base de l'hyperglycémie observée au cours des états d'hypothermie.

Cet auteur étudie la sécrétion de l'insuline du pancréas de rat en fonction de la température. Le pancréas étant dénervé afin de ne pas avoir à tenir compte du contrôle humoral et du système nerveux central qui agissent in vivo.

Il établit qu'il existe une courbe de relation entre le taux de sécrétion de l'insuline en réponse à un stimulus glucosé et la température; il en déduit que les cellules béta d'un pancréas isolé sont directement dépendantes de la température. Cette expérience reproduite avec un autre stimulus (Tolbutamide) aboutit aux mêmes résultats.

Alors qu'il était établi que la sécrétion de l'insuline au froid était due aux catécholamines (par leur effet alpha-adrénergique) lors du "cold-stress", CURRY repousse cette hypothèse en montrant que la perfusion d'un alpha-bloquant (phentolamine) ne modifie pas la baisse de la sécrétion de l'insuline.

Il conclut à l'effet direct du froid sur le phénomène de sécrétion en n'excluant pas la possibilité d'un phénomène hormonal local associé.

Dans notre étude, 57 glycémies ont pu être mesurées au pic d'hypothermie; il apparait une nette tendance à l'hyperglycémie (78% des glycémies sont supérieures à 1,50 g/l) que traduit bien le chiffre moyen de nos observations qui est de 1,90g/l

Glycémies g/l	Nombre d'observations
≤ 1	6
$1 < \; < 1,50$	18
$1,50 \leq \; < 2$	14
≥ 2	19

Comme nous n'avons pas toujours pu préciser la quantité de Glucose sous forme de solutés à 5% ou à 10% que les malades avaient reçu au moment du prélèvement, nous avons comparé ce chiffre à la moyenne des glycémies mesurées lors de l'entrée dans le service d'un lot de 80 malades présentant une intoxication médicamenteuse aigue. Elle est de 1,29 g/l; la plupart des sujets ayant reçu des quantités indéterminées mais peu différentes des sujets hypothermiques, de solutés glucosés.

Enfin, nous avons pu mesurer 31 fois la glycémie lors du retour à 37°C ou dans les heures qui ont suivi, les malades ayant reçu le plus souvent plusieurs litres de solutés glucosés; ce chiffre s'établit à 1,28 g/l.

La glycémie semble donc se normaliser avec le réchauffement; pour certains,(JUSTIN-BESANCON 1958) il existerait même une phase d'hypoglycémie lors du réchauffement.

ooooooooooooooo

VI - LES ENZYMES

En dehors de l'amylasémie que nous avons étudié avec les modifications du pancréas en hypothermie, divers dosages enzymatiques ont été pratiqués chez nos malades.

Les transaminases ont pu être dosées chez 11 malades: 6 fois, les SGOT sont supérieures à 20 mU/ml, 2 fois seulement les SGPT sont supérieures à 20 mU/ml. De multiples facteurs peuvent être responsables de modifications aussi modestes et nous déduirons simplement que le taux le plus souvent normal des SGPT indique que les altérations hépatiques dues au froid restent minimes.

Dans une observation, de nombreux dosages enzymatiques ont pu être pratiqués, nous la détaillons: OBSERVATION N°29

Mlle A... Mauricette, 24 ans, entre dans le service le 10 avril 1972 à 20h après une ingestion volontaire de NOCTADIOL et de Phénothiazines (retrouvées dans le liquide gastrique) en quantité indéterminée. Retrouvée chez elle par les pompiers et intubée immédiatement.

A son entrée dans le service, la malade présente un coma très profond avec sidération végétative: hypotonie globale, ROT abolis, cutanés plantaires indifférents, pas de respiration spontanée, T.A. à 3 de maxima, enfin hypothermie profonde à 31°C puis une heure après à 27°C. Un traitement d'urgence est entrepris avec ventilation assistée, remplissage vasculaire (plasma et sang) et diurèse forcée alcaline, lavage gastrique enfin.

Les examens biologiques montrent: une hyperglycémie à 3,20 g/l, une kaliémie à 3,7 mEq/l, une natrémie à 132 mEq/l, une chlorémie à 96 mEq/l, une acidose métabolique avec alcalose respiratoire (pH corrigé=7,66; PCO2=15; CO2T=17 mEq/l avec un trou anionique de 10 mEq/l).

L'ECG montre un rythme sinusal à 60/mn avec aplatissement des ondes T sur toutes les dérivations.

le 11 avril:la température remonte d'abord lentement (29°7 à 9h), puis plus rapidement pour atteindre 37°C vers 23h. La T.A. suit une évolution parallèle, le coma est toujours très profond. L'EEG montre un tracé constitué par de plus ou moins longues périodes de 4 à 5 c/sec parfois pointues, alternant avec des périodes infravoltées plus fréquentes au début du tracé qu'à la fin. Conclusion: tracé de coma III-IV.

<u>le 12 avril</u>: l'évolution neurologique est satisfaisante puisque la malade présente ce jour un coma léger; la température est à 40° C sans signes patents d'infection, un traitement antibiotique est tout de même institué.
<u>le14 avril</u>: le reveil permet l'extubation; l'examen neurologique est normal et l'EEG est très amélioré.
<u>le 18 avril</u>: la malade sort du service. Guérison sans séquelles.

Les dosages enzymatiques montrent que en dehors de l'amylase (cf pancréas) qui est de 3200 le 12, 800 US le 14 et enfin 400 US le 15, les transaminases sont modérément augmentées: le 12 avril les SGOT sont à 42 mU/ml et les SGPT à 23 mU/ml.

Les autres enzymes par contre s'élèvent rapidement mais nous n'avons pas pu en suivre l'évolution au dela de 48h (cf tableau).

	10/4(22h)	11/4(9h)	12/4(9h)
T° C	27°	29°7	38°9
CPK mU/ml	260	316	1020
LDH mU/ml	124	124	250
aldolases mU/ml	2,6	6	10,5

Nous observons ainsi,une élévation très importante de tous les enzymes dosés et il est intéressant de noter que le chiffre maximum n'est pas retrouvé en phase d'hypothermie mais après le retour à 37° C.

McLEAN(1968) étudiant les modifications enzymatiques chez 25 hypothermies accidentelles, note une ascension souvent retardée des α HBDH et surtout des CPK. Il en déduit que le coeur et les muscles sont sans doute responsables de cette élévation, mais ajoute que tous les EMG pratiqués en phase d'hypothermie sont normaux.

Cet auteur conclut que l'ascension des enzymes évoque une altération de la membrane cellulaire en hypothermie mais note qu'il ne semble pas exister de corrélation entre ces anomalies enzymatiques d'une part et le degré de l'hypothermie et le pronostic d'autre part.

GAUTIER(1972) dosant les enzymes chez des comas toxiques en hypothermie souligne que seules les CPK sont franchement pathologiques.

oooooooooooo

VII - L'EAU ET LES ELECTROLYTES

1°) l'HEMATOCRITE:

Nous avons pu mesurer l'hématocrite dans 67 observations au pic d'hypothermie; son chiffre moyen s'élève à 41,5%, ce qui n'est pas significativement différent de l'hématocrite d'arrivée de notre série témoin de comas toxiques dont le chiffre moyen est de 42,9%.

Hématocrite	Nombre d'observations
Ht < 40%	24
40% ≤ Ht < 50%	37
Ht ≥ 50%	6

Si l'élévation de l'hématocrite en hypothermie est classique et est rapportée par de nombreux auteurs (JUSTIN-BESANCON, PASSELECQ, NICOLAS) elle est souvent très variable; dans les observations de DUGUID, l'hématocrite varie de 34 à 62%.

2°) les PROTIDES:

Leur concentration plasmatique en hypothermie est le plus souvent normale comme l'illustre bien le chiffre moyen de 62 observations qui est égal à 68,1 g/l. Cependant, nous observons 7 fois une protidémie supérieure à 80 g/l et dans 11 cas cette concentration est inférieure à 60 g/l, avec 2 hypoprotidémies majeures à 44 et 36 g/l non expliquées par le terrain (sujets jeunes en bon état général) ni par le degré de dilution (hématocrites respectives à 43% et 45%). DUGUID observe 6 fois sur 12 une protidémie inférieure à 60 g/l mais il s'agit de sujets agés et souvent dénutris.

3°) le SODIUM:

La natrémie a été mesurée 75 fois au pic d'hypothermie et son chiffre moyen s'élève à 137,9 mEq/l.

Natrémie (mEq/l)	Nombre d'observations
> 145	11
$138 \leqslant Na^+ \leqslant 145$	28
$130 < Na^+ \leqslant 138$	26
$\leqslant 130$	10

Dans notre étude, la natrémie est donc normale ou abaissée. Il est intéressant de noter que 15 fois sur les 24 cas où l'hématocrite est inférieure à 40%, la natrémie est inférieure à 138 mEq/l; le degré de dilution peut donc être un des facteurs en cause dans ces hyponatrémies.

Les différents auteurs restent divisés sur ce problème puisque pour certains (READ) l'hyponatrémie est une conséquence de l'hypothermie, d'autres (DUGUID) observent des hypernatrémies alors que pour JUSTIN-BESANCON la concentration plasmatique du sodium ne se modifie pas en hypothermie.

4°) le CHLORE:

Il a été dosé 75 fois en hypothermie et varie de 83 à 112 mEq/l. Son chiffre moyen est de 102 mEq/l. La concentration plasmatique de chlore n'est donc pas modifiée par la baisse de la température ce qui correspond aux données de là littérature.

5°) le CALCIUM:

La calcémie a été dosée 32 fois au pic d'hypothermie: elle varie de 79 à 106 mg/l avec un chiffre moyen de 93 mg/l.

Dans notre étude, la calcémie reste donc remarquablement stable puisque le chiffre moyen après le retour à 37°C s'élève à 91 mg/l. DUGUID et JUSTIN-BESANCON confirment l'absence de modifications de cet électrolyte en hypothermie.

ANGELAKOS a montre que des chiens hypercalcémiques

succombent à une fibrillation ventriculaire à des températures relativement hautes alors que des chiens hypocalcémiques meurent en asystole à des températures très basses; l'hypocalcémie protégerait donc l'activité électrique normale du myocarde.

6°) le POTASSIUM:

Si de multiples variations de la kaliémie ont été notées par la plupart des auteurs, il semble maintenant bien établi que l'on on observe une chute de la concentration plasmatique du potassium en hypothermie.

Pour BOYLAN, la baisse de la kaliémie ne peut être expliquée par un phénomène rénal puisque la baisse de la température s'accompagne d'une diminution de l'excrétion du potassium.

Pour PASSELECQ(1968) ainsi que pour LARENG(1969), il se produit en hypothermie une entrée de potassium dans les cellules, ou hyperkalicystie, et une sortie de sodium ou hyponatricystie.

Dans notre étude, il semble bien exister une tendance à l'hypokaliémie (Fig.8):

- la moyenne des kaliémies au pic d'hypothermie s'élève à 3,57 mEq/l.
- surtout, 36 fois sur 75 soit dans 48% des cas, la kaliémie est inférieure à 3,5 mEq/l
- le chiffre moyen lors du retour à 37°C est de 4,05 mEq/l.
- enfin, le chiffre moyen de notre série témoin est de 3,88 mEq/l avec une kaliémie inférieure à 3,5 mEq/l dans 23% des cas. Notons encore qu'à l'exception de l'observation N°63 (K^+=6,4 mEq/l), la moyenne des kaliémies des hypothermies profondes n'est que de 3,1 mEq/l.

Le mécanisme de la baisse de la concentration plasmatique du potassium reste inexpliqué, surtout lorsqu'elle s'accompagne d'un état d'acidose métabolique. LARENG soulève aussi ce problème sans y apporter de réponse.

7°) le MAGNESIUM:

Nous ne l'avons jamais dosé, mais de nombreux auteurs ont observé des troubles du rythme et de la conduction lors

d'hypomagnésémies. BÜKY(1970) injectant du magnésium par voie intraveineuse dans 27 cas de fibrillation ventriculaire dues à l'hypothermie, observe une défibrillation spontanée dans les 2/3 des cas.

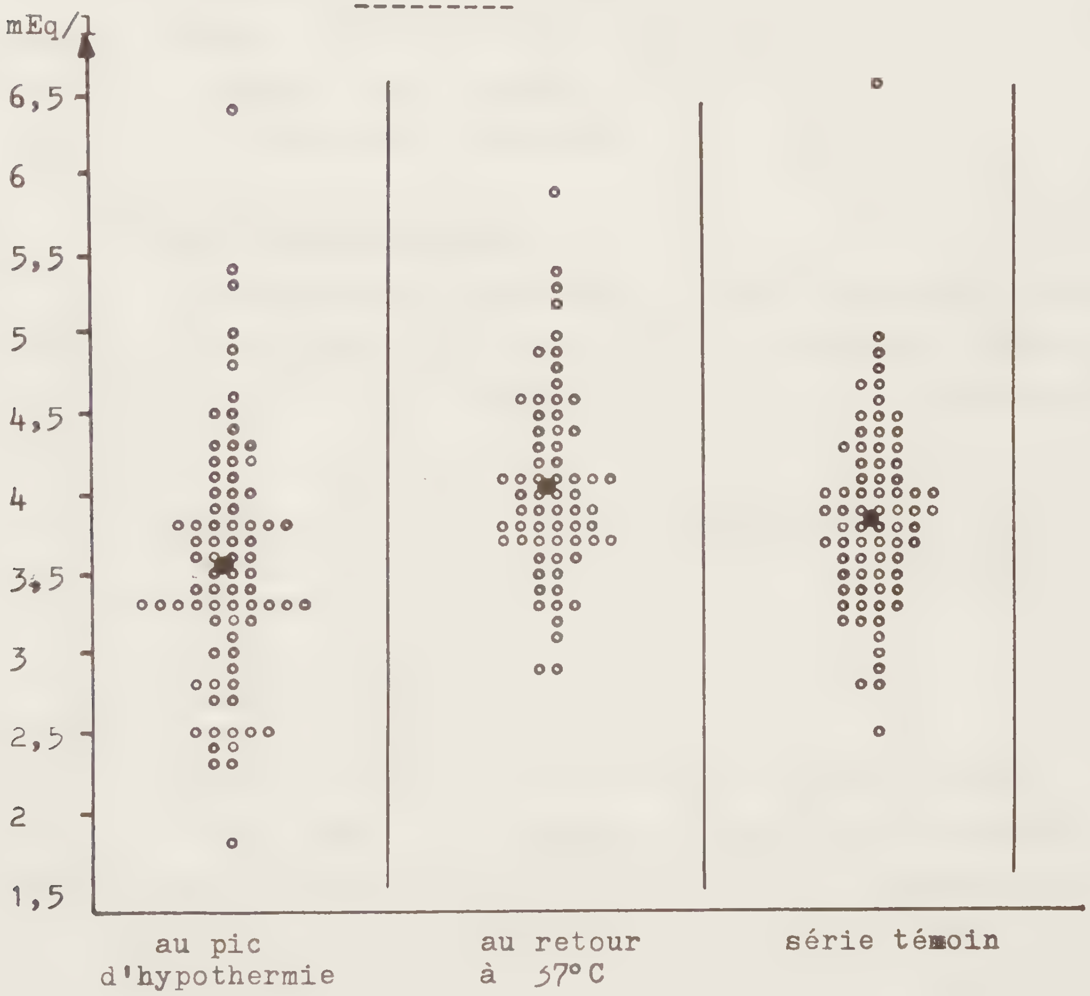


Fig.8: différentes valeurs de la kaliémie

oooooooooooo

VIII - LE SANG

Deux faits méritent d'être rapportés en ce qui concerne les modifications du sang en hypothermie chez nos malades:

- le tendance à la leucopénie
- les troubles de l'hémostase

1°) les GLOBULES BLANCS:

37 numérations globulaires ont été pratiquées chez des malades en hypothermie: une tendance à le leucopénie apparait et en particulier il n'existe que 21% de leucocytoses supérieures à 10.000.

Globules blancs	Nombres d'observations
< 7.000	15
$7.000 \leqslant \; < 10.000$	14
$10.000 \leqslant \; < 15.000$	6
$\geqslant 15.000$	2

GODEAU fait des constatations identiques; FRUEHAN observe même des leucopénies alors qu'une broncho-pneumopathie est venue compliquer une hypothermie accidentelle. Nous n'avons pas pu relever un tel exemple dans nos observations; cependant, dans notre série témoin de 80 comas toxiques non hypothermiques, le nombre des leucocytoses supérieures à 10.000 s'élève à 45% alors que les conditions d'arrivée et de terrain sont sensiblement les mêmes.

Notons en outre que cette tendance à la leucopénie s'accompagne souvent d'une polynucléose puisque 60% des leucopénies inférieures à 7.000 ont des polynucléaires supérieurs à 85%.

2°) les modifications de la CRASE SANGUINE:

Une hypocoagulabilité a été signalée par de nombreux

auteurs au cours d'hypothermies accidentelles (JUSTIN-BESANCON 1958; MATZ 1969; GAUTIER 1972).

Chez nos malades, aucune observation ne comporte d'étude complète de la crase sanguine. Notons simplement que le taux de prothrombine de 6 malades hypothermiques varie de 50% à 100%.

Pour GODEAU, l'hypocoagulabilité est liée à la chute du taux des plaquettes circulantes et du facteur V. FRUEHAN note une hypersensibilité à l'héparine chez les 6 malades qu'il étudie. Dans notre série de malades hypothermiques, les plaquettes varient entre 130.000 et 300.000 avec un chiffre moyen de 195.000; nous n'observons donc pas de modifications significatives.

MALMEJAC(1964) remarque que les constantes thrombo-dynamographiques qui correspondent aux premières phases de la coagulation sont notablement allongées.

oooooooooooo

LE PRONOSTIC

1) COMPLICATIONS et MORTALITE:

Les complications observées chez nos malades sont de deux ordres: les complications que l'on peut rattacher à l'hypothermie, nous les avons vues au cours de notre étude, et les complications que l'on observe au cours de toutes les intoxications médicamenteuses aigues et qui sont principalement:

- les complications broncho-pulmonaires, troubles de la ventilation (6 observations) ou surinfections (5 observations);
- les infections urinaires liées en particulier à la sonde (7 observations);
- des laryngites après extubation (8 observations).

La fréquence de ces complications est sensiblement identique à celle de la série témoin de comas toxiques non hypothermiques.

Trois malades de notre série sont décédés:

- le premier (Obs.N°41) est arrivé dans le service en coma dépassé après une ingestion volontaire de cyanure de potassium; l'hypothermie modérée (33°8) s'est corrigée en 6 heures; la mort est survenue au 4e jour dans un tableau d'hémorragies, de collapsus et d'anurie.
- le deuxième (Obs.N°48) présentait aussi une hypothermie modérée (33°8) après ingestion d'une dose importante de Nivaquine. Le décès brutal quelques heures après l'arrivée et alors que la température était normalisée, s'est fait au cours d'un accès de cyanose intense pour lequel on a invoqué une méthémoglobinémie non confirmée par les prélèvements.
- le troisième (Obs.N°59) présentait une hypothermie profonde (30°1) après ingestion de Barbituriques et de Phénothiazines. Mais la mort ne peut être imputée à l'hypothermie puisqu'elle survient le 5e jour de l'hospitalisation, la température s'étant normalisée le 2e jour, et la cause du décès étant une insuffisance respira-

toire aigue liée à un pneumothorax traumatique récidivant après massage cardiaque externe pratiqué lors de la découverte de la malade.

Ainsi, 2 décès sur 3 ne sont pas imputable à l'hypothermie, le troisième n'ayant reçu aucune explication satisfaisante. Le taux de mortalité de notre série d'hypothermies s'élève donc à 3,75%.

2) PRONOSTIC:

l'hypothermie est toujours le reflet d'une intoxication grave et elle impose une thérapeutique d'urgence ainsi qu'une surveillance très étroite. Cependant bien que plusieurs auteurs (FELL 1968, CURTES 1970) considèrent que la survenue d'une hypothermie au cours d'intoxications médicamenteuses aigues aggravent le pronostic, le faible taux de mortalité (étant donné qu'il s'agit d'intoxications massives), la reversibilité de tous les troubles observés avec la baisse de la température, nous amènent à penser que la survenue d'une hypothermie n'aggrave pas de façon notable le pronostic d'un coma toxique lorsque les conditions de surveillance sont cellesd'un centre de Réanimation et que la thérapeutique est bien adaptée aux diverses modifications dues au froid.

ooooooooooooo

T R A I T E M E N T

Le traitement des intoxications médicamenteuses avec hypothermie n'est bien sûr envisageable que dans une centre de Réanimation. D'une part ces intoxications souvent massives avec désordres neuro-végétatifs doivent faire l'objet d'une surveillance permanente et d'autre part la survenue toujours possible de complications très graves, impose une thérapeutique d'urgence afin d'assurer la protection des grandes fonctions de l'organisme. Le traitement symptomatique doit lutter principalement contre les désordres respiratoires, circulatoires et thermiques cependant que parallèlement l'on entreprend un traitement épurateur.

I- LE TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE:

a) les désordres RESPIRATOIRES: Bien qu'ils ne soient pas constants au cours des hypothermies, la possibilité d'une apnée brutale ou d'un encombrement bronchique majeur, amène le plus souvent à l'intubation endotrachéale. Nous l'avons pratiquée 69 fois sur 80 soit dans 86,5% des cas.

La liberté des voies aériennes étant assurée, l'existence de signes d'hypoventilation conduit à une assistance respiratoire qui assure une bonne oxygènation et permet de lutter contre une éventuelle acidose respiratoire. Nous avons vu que les comas hypothermiques étaient facilement hyperventilés, mais que cet état n'entraine aucune complication particulière et pourrait même être bénéfique lors du réchauffement.

b) le maintien de l'équilibre CARDIO-CIRCULATOIRE: Etant une des préoccupations majeures du traitement, il impose une surveillance permanente par monitoring cardiaque.

= les désordres hémodynamiques disparaissant dans la plupart des cas lors du réchauffement des hypothermies, la prudence des indications thérapeutiques doit être la règle.

Le traitement logique de ces déséquilibres circulatoires liés à une hypovolémie relative par diminution du retour veineux,

repose sur le remplissage vasculaire. Celui-ci est assuré par l'usage de plasma, de solutés macro-moléculaires ou de sang. Si bien souvent, le remplissage vasculaire est suffisant pour maintenir l'équilibre hémodynamique de ces malades, la perfusion de ces solutés macro-moléculaires doit être très prudente et impose dans tous les cas la surveillance de ses effets sur la Pression Veineuse Centrale.

Dans la mesure où un remplissage vasculaire bien conduit est insuffisant, et si toute autre cause de collapsus est éliminée (hypoxie, acidose, état infectieux, etc...) on peut recourir à des drogues vaso-pressives.

Dans ces cas, nous préférons les drogues type Noradrénalina ou Métaraminol, employées en perfusion à faible débit et qui assurent une élévation du Débit cardiaque et de la PA moyenne sans modifier la fréquence cardiaque.

En effet, NICOLAS(1971) a pu vérifier que si l'on augmente artificiellement le rythme cardiaque chez le sujet hypothermique, on aboutit à une aggravation de la situation: l'élévation du rythme de 40 à 70/mn chez un sujet dont la température est à 28°C entrainant une élévation des Résistances périphériques totales avec chute du Débit cardiaque. Et l'auteur conclut qu'il faut respecter la bradycardie des sujets hypothermiques.

Cet argument constitue une contre-indication supplémentaire à l'emploi des drogues béta-mimétiques, qui outre leur danger propre, ne maintiennent le plus souvent une Pression artérielle qu'au prix d'une tachycardie importante. Nombreux sont maintenant ceux qui ont souligné leur inefficacité (GAJDOS-LARENG-NICOLAS). Toutes ces constatations soulignent le grand intérêt que représente l'étude hémodynamique pour conduire le traitement.

= l'arrêt circulatoire peut être le fait, soit de l'arrêt cardiaque vrai ou asystole, soit d'une fibrillation ventriculaire.

L'arrêt cardiaque impose une circulation artificielle par massage cardiaque externe. Lorsqu'il est contemporain d'une hypothermie très profonde, il faut le poursuivre plusieurs heures (2 heures et demie dans l'observation N°22) en sachant qu'il peut s'agir d'un état de"mort apparente". EDWARDS(1970) rapporte le cas

d'une jeune femme trouvée sur une plage et considérée comme morte par un médecin qui délivre un certificat de Décès. C'est à la Morgue que l'on perçoit de très faibles pulsations carotidiennes et qu'alors la malade est transférée en Réanimation. Le réchauffement progressif aboutit à la normalisation de la température en 24 heures, au réveil en 48 heures et à la guérison.

La fibrillation ventriculaire relève du choc électrique externe, mais il semble que l'on puisse au maximum la prévenir en assurant une bonne oxygènation et un équilibre circulatoire.

L'acidose métabolique qui peut parfois se développer au décours d'un arrêt circulatoire prolongé, sera corrigée par la perfusion de solutés bicarbonatés.

c) le RECHAUFFEMENT: Ses modalités ont été fort débattues ces dernières années et la littérature est très riche en arguments pour l'une ou l'autre des modalités de réchauffement.

Le réchauffement "lent" consiste à laisser le malade se réchauffer à la température ambiante ou avec des couvertures non chauffantes.

Le réchauffement "rapide" se fait avec des couvertures chauffantes, des bains chauds et surtout grâce à la dialyse péritonéale à 37°C. D'après leurs auteurs (DAVIES 1967; LASH 1967; LARENG 1970) les risques d'hypotensions sévères, de défaillances cardiaque aigue, d'arrêt circulatoire seraient très diminués par cette méthode qui réchauffe le "noyau" avant la"coque"; ainsi les organes et le coeur se trouveraient dans de meilleures conditions pour lutter contre les besoins métaboliques importants du réchauffement.

Cependant, l'étude de nos observations nous conduit à préférer un réchauffement "lent". En effet, il s'agit le plus souvent de sujets jeunes, en bon état général dont le potentiel énergétique est intact lorsque s'installe l'hypothermie et pouvant donc répondre à l'élévation progressive des besoins métaboliques lorsque le réchauffement est lent (de l'ordre de 0°5C par heure). Par ailleurs le maintien de l'équilibre hémodynamique est plus facile à réaliser; il est en effet rare d'observer des "collapsus de réchauffement" au cours de réchauffements"lents".

d) l'Antibiothérapie: Elle ne doit être entreprise que lorsqu'il existe des signes patents d'infection en particulier urinaires et broncho-pulmonaires. Nous avons vu que l'hyperthermie qui succède très souvent à une hypothermie est surtout liée à un dérèglement de la thermorégulation et que bien souvent tout rentre dans l'ordre en 48h ; nous pratiquons cependant des hémocultures systématiques dans de tels cas puis une antibiothérapie.

e) la Corticothérapie:Nous n'avons pas trouvé d'arguments convaincants à son emploi qui est préconisé par DUGUID(1961) et PRESCOTT(1962).

f) les apports hydro-électrolytiques: Ils sont évalués de même que pour toute intoxication médicamenteuse, en fonction de l'équilibre circulatoire, de l'ionogramme, de l'appréciation des pertes urinaires.

II- LE TRAITEMENT EPURATEUR:

L'hypothermie ne lui donne aucune particularité; il vise à retirer le ou les toxiques de l'organisme ou à en favoriser l'élimination par voie rénale et extra-rénale.

- l'épuration digestive: Le lavage gastrique précoce est un geste thérapeutique d'une grande utilité si l'on considère que l'hypothermie survient le plus souvent au cours d'intoxications massives et que le transit et l'absorption digestive des drogues est ralentie par le froid.
- l'épuration rénale: l'élimination urinaire de nombreux toxiques peut être accrue par une cure de diurèse osmotique de l'ordre de 4 à 6 litres par 24h.
- l'épuration extra-rénale: Elle a certaines indications car elle possède un puissant pouvoir épurateur.

ooooooooooooo

CONCLUSION

Nous avons étudié chez 80 malades hospitalisés en Réanimation après une intoxication médicamenteuse aigue, les modifications cliniques, biologiques et hémodynamiques associées à une hypothermie (température rectale inférieure à 35°C).

Si l'influence de la température ambiante, de l'âge, du terrain peut parfois être en cause, la survenue d'une hypothermie est principalement liée à la nature et à la dose du ou des toxiques ingérés. Les Barbituriques et en particulier les Barbituriques "rapides" sont ici le plus souvent retrouvés, mais il n'est pas rare qu'il s'agisse aussi d'une autre drogue: Phénothiazines, Carbamates, Antidépresseurs tricycliques notamment.

Une fois sur deux, le pic d'hypothermie est apparu dans les heures qui ont suivi l'hospitalisation; la durée du réchauffement est variable. Une hyperthermie secondaire est très fréquemment observée en dehors de signes infectieux patents.

Les comas toxiques avec hypothermie sont souvent très profonds, avec "sidération végétative" qui associée à de longs silences électriques cérébraux peut faire discuter un coma dépassé, mais qui évolue vers la guérison sans séquelles.

Les troubles cardio-vasculaires notés dans notre étude s'accordent parfaitement avec les observations de la littérature: bradycardie sinusale, troubles de la conduction et de la repolarisation (onde J), parfois troubles du rythme bien que nous n'ayons jamais vu la classique fibrillation ventriculaire, arrêt cardiaque dont il faut craindre la survenue inopinée lors du réchauffement, enfin la très grande fréquence des collapsus.

L'étude hémodynamique de quelques malades a montré un abaissement de l'index systolique, une pression veineuse centrale plutôt basse, des résistances périphériques totales normales ou élevées. La chute de l'index cardiaque semble principalement liée

à la diminution de la fréquence.

Le remplissage vasculaire permet le plus souvent de corriger les désordres hémodynamiques. L'hypovolémie "relative" pourrait être liée à une vaso-dilatation du système capacitif. L'étude de l'effet de l'Isoprotérénol montre que cette drogue est peu efficace voire dangereuse en hypothermie.

Malgré la fréquence du collapsus, l'acidose métabolique est rare; l'hypoventilation liée à la dépression des centres respiratoire ainsi qu'à un éventuel encombrement, peut-être responsable d'une acidose respiratoire. Cependant, nous avons remarqué que beaucoup de malades (tous sous ventilation artificielle), présentaient une alcalose respiratoire après correction du pH et de la PCO_2 en fonction de la température. La diminution de l'activité cellulaire et de la production de CO_2 peut expliquer la facilité avec laquelle ces malades sous assistance ventilatoire se mettent en alcalose gazeuse.

L'altération des fonctions rénales se traduit par une baisse de la concentration uréique urinaire sans modifications de l'urée sanguine et par la présence d'une glycosurie; une insuffisance rénale aigue peut être observée mais ses causes sont alors multiples.

Les modifications pancréatiques au cours des hypothermies sont de deux ordres: d'une part la possibilité d'une pancréatite aigue due au froid, d'autre part la diminution de la sécrétion de l'insuline responsable d'une hyperglycémie qui disparait lors du réchauffement.

Les enzymes sériques s'élèvent souvent de façon retardée lorsque baisse la température; les CPK sont souvent les plus perturbées.

Si dans cette étude, les chiffres de l'hématocrite et des protides sanguins subissent peu de changements, les électro-

lytes sont diversement modifiés: la natrémie reste stable, de même que la chlorémie et la calcémie, mais la kaliémie tend à s'abaisser en phase d'hypothermie; ce phénomène reste encore mal expliqué.

Enfin, il existe une tendance à la leucopénie.

Telles sont donc les modifications que nous avons observées au cours de cette étude.

Le traitement de tels malades nécessite bien sûr un centre de Réanimation afin d'assurer de façon permanente la protection des grandes fonctions de l'organisme. Bien que ce traitement soit celui de toute intoxication massive, il faut souligner la grande prudence à observer lors du remplissage vasculaire (surveillance de la PVC) et dans les indications des substances vasopressives (Isoprotérénol).

Beaucoup d'auteurs sont favorables à un réchauffement rapide en particulier par dialyse péritonéale; cependant, notre étude nous conduit à préférer un réchauffement simple à la température ambiante.

Bien que l'hypothermie soit le signe de grands désordres neuro-végétatifs au cours des intoxications médicamenteuses aigues, la réversibilité totale des troubles dus au froid fait que le pronostic ne semble pas modifié par la survenue d'une telle complication à condition que la thérapeutique soit bien adaptée.

oooooooooooo

ABRAMSON DI, CHU LSW, TUCK S, LEE SW, RICHARDSON G et LEVIN M.
Effect of tissue temperatures and blood flow on motor nerve conduction velocity. J.A.M.A. 1966,198,10,1082-1088

ANGELAKOS ET, DEUTSCH S et WILLIAMS L.
Circulat. Res. 1957,5,196

BENZINGER TH.
The thermal homeostasis of man. Les concepts de Cl.BERNARD sur le milieu intérieur (colloque international).Masson éditeur1967,p325.

BIGELOW WG, LINSAY WK, HARRISON RC, GORDON RA, GREENWOOD WF.
Oxygen transport and utilisation in dog at low temperature.
Amer.J.Physiol. 1950,160,125

BLAIR E, WILLIAM GE, SAFUH ATTAR, COWLEY RA.
The effect of hypothermia on lung fonction
Annal of Surgery 1964,160,5,814-823

BOYLAN JW et HONG SK.
Regulation of renal function in hypothermia
Amer.J.Physiol. 1966,211,1371-78

BÜKY B.
Effect of Magnesium on ventricular fibrillation due to hypothermia.
Brit.J.Anesth. 1970, 42,886-7

COURJON J.
L'EEG en pathologie. Rev.du Prat. 1970,XX,25bis,3919-4013

CHATONNET J.
Régulation Thermique. in Kayser 1970;(Flammarion) p 1263-1308.

CURRY DL.
Hypothermia and insulin secretion. Endocrinilogy 1970,87,750-5

CURTES JP et LE BIHAN G.
Les conséquences de l'hypothermie au cours d'une intoxication barbiturique aigue. in "l'intoxication barbiturique aigue"(10e réunion nationale de toxicologie clinique et des centres anti-poisons). Strasbourg 1969.(Edition SPEI Paris 1971).

DAVIES DM, MILLAR EJ, MILLER IA.
Accidental hypothermia treated by extracorporeal blood-warming.
Lancet 1967,1,1036-1037

DUGUID H, SIMPSON RG et STOWERS JM.
Accidental Hypothermia. Lancet 1961,2,1213-1219

EDWARDS HA, BENSTEAD JG, BROWN K, MAKARY Z et MENON NK.
Apparent death with accidental hypothermia.
Brit.J.Anesth. 1970,42,906

EMSLIE-SMITH D, SLADDEN GE et STIRLING GR.
The signifiance of changes in the ECG in hypothermia.
Brit.Heart J. 1959,21,343

EXTON-SMITH AN.
Accidental hypothermia in the Elderly.
Brit.Med.J. 2:1255-58,1964

FELDMANN
Profound hypothermia. Brit.J.Anesth. 1971,43,244-47

FELL RH, GUNNING AJ, BARDHAN KD et TRIGER DR.
Severe hypothermia as a result of barbiturate overdose complicated by cardiac arrest. Lancet 1968,16,392-94

FERNANDEZ
Rapid external rewarming in accidental hypothermia
JAMA 1970,212,153-6

FOX RH, DAVIES TW, MARSH FP et URICH H.
Hypothermia in a young man with an anterior hypothalamic lesion.
Lancet 1970,2,185-88

FOX RH, WOODWARD P, FRY AJ, COLLINS JC, McDONALD C.
Diagnosis of accidental hypothermia of the Elderly.
Lancet 1971,1,424-7

FRUEHAN AE.
Accidental hypothermia. A.M.A. Arch.Intern.Med.1960,106,218-229

GAJDOS P.
Les examens paracliniques dans les intoxications barbituriques.
(à paraître)

GAJDOS P, NOUAILHAT F, BAROIS A et GOULON M.
Le collapsus cardio-vasculaire des intoxications par Barbituriques, Tranquillisants et Phénothiazines.
Ann.Med.Interne 1970,121,8-9,661-672

GAUTIER J, BAGROS P, LAMISSE F et ROYER A.
Hypothermies accidentelles au cours des comas toxiques.
Sem.Hôp.Paris 1972,48,n°7,481-496

GIBBS FA et GIBBS EL.
Atlas of Electroencephalography
(Addison-wesley publishing C° INC) 1964,vol III,p490

GODEAUP, MILHAUD A et SIGUIER F.
Hypothermie accidentelle réversible à 22°C.Mort subite 3 mois plus tard. Coeur et Med.Intêrne 1962,1,4,497-504

GOULON M, JULIEN CG, RAPIN M, NOUAILHAT F et BAROIS A.
L'encéphalopathie pancréatique(à propos de 3 observations).
Rev.Neurol.Paris 1967,117,2,363-372

GOULON M, NOUAILHAT F, LEVY-ALCOVER MA et DORDAIN G.
Comas toxiques avec sidération végétative d'évolution favorable.
Rev.Neurol.Paris 1967,116,4,297-317

GOULON M et NOUAILHAT F.
Comas toxiques avec sidération végétative
Journal des Agrégés 1969,2,3-4, 93-101

HOLOBUT W, MODRZEJEWSKI E et STAZKA W.
Irrigation sanguine et consommation d'oxygène en hypothermie
J.Physiol.Paris 1969,61,507-517

HORBER R
Contribution à l'étude des dérèglements thermiques chez l'enfant opéré. Thèse 1970, Strasbourg n°68

HUGUENARD P et ROUJAS F.
Thermorégulation
E.M.C. 1968,4,36060A10

HUNTER AR.
Reversible death.
Lancet 1971,1,140-1

JUSTIN-BESANCON L, PEQUIGNOT H, ETIENNE JP et LAURENT D.
Les modifications de l'ECG au cours des hypothermies spontanées.
Sem. des Hôp. 1958,34,2,84-96

JUSTIN-BESANCON L, PEQUIGNOT H et ETIENNE JP.
Les hypothermies accidentelles profondes de l'adulte. Etude clinique et biologique. Sem.Hôp.Paris 1958,34,2,69-84

KANTER GS.
Regulation of extra-cellular potassium in hypothermia
Amer.J.Physiol. 205,1285-89, 1963

LARENG L, VIRENQUE C, CATHALA B, CERENNE B, CERENE A et JORDA MF.
Arrêts cardiaques multiples lors d'une intoxication médicamenteuse sévère avec hypothermie profonde.Cahiers Anest.1969,17,349-369

LARENG L, CATHALA B, FARDOU H et JORDA MF.
Les hypothermies accidentelles toxiques
Presse Med. 1970,78,29,1313-1316

LASH RF, BURDETTE JA et OZDIL T.
Accidental profound hypothermia and barbiturate intoxication.
A report of rapid core rewarming by peritoneal dialysis.
J.A.M.A. 1967, 201, 269-270

LAUFMAN H.
Profound accidental hypothermia. J.A.M.A. 1951,147,1201

LEE HA et AMES AC
Haemodialysis in severe barbiturate poisoning
Brit.Med.J. 1965,1,1217-19

LINTON AL, LEDINGHAM I Mac A.
Severe hypothermia with barbiturate intoxication
Lancet 1966,1,24-26

LISSAC J et AMSTUTZ P.
L'acidose lactique. Journées de Réanimation de l'hôpital Claude-Bernard, 1966,p25-48

LISSAC J, AMSTUTZ P, DUREPAIRE H, BE.OURNE C et BROCARD H.
Coma hypothermique avec acidose respiratoire
Coeur et Méd.Interne 1966,5,1,117-123

MacKEAN WI, DIXON SR, GWYNNE JF et IRVINE ROH
Renal failure after accidental hypothermia
Brit.Med.J. 1970,2,463-464

MacLEAN D, GRIFFITHS PP et EMSLIE-SMITH D
Serum enzymes in relation to électrocardiographic changes in accidental hypothermia. Lancet 1968,2,1266

Mac NICOL MW, SMITH R.
Accidental hypothermia. Brit.Med.J. 1964,1,19-21

MALMEJAC J et MALMEJAC C.
Importance des conditions physico-chimiques sur une fibrillation ventriculaire en hypothermie à 16-18°C. J.Physiol.Paris 1961,53,415

MALMEJAC R, NEVERRE G, DOSNE AM.
Sur les modifications de la coagulabilité du sang en hypothermie profonde. J.Physiol.Paris 1964,56,401

MATZ R.
Hypothermia. New Engl.J.Med. 1969,281,221

NICOLAS G, BOUHOUR JB, HEURTEL A, GODIN JF, NICOLAS F.
Intérêt des données hémodynamiques dans la surveillance et la Réanimation des hypothermies accidentelles.
Rev.Med.Suisse Romande 1971,41,707-720

NICOLAS F et NICOLAS G
Hypothermies accidentelles. Anest.Anal.Réan. 1972,29,1-34

OSBORN JJ.
Experimental hypothermia: respiratory and blood pH change in relation to cardiac function. Amer.J.Physiol 1953,175,389-398

PASSELECQ J.
Hypothermie. E.M.C. 1968, 36.457A10

PERRET C.
L'acidose métabolique au cours du choc. Journées de Réanimation Neuro-respiratoire de l'hôpital Claude-Bernard, 1966, 129-138

POYART CF, POCIDALO JJ, BURSAUT E et FREMINET A.
Conséquences métaboliques de l'alcalose hypocapniques. Journées de Réanimation de l'hôpital Claude-Bernard 1972,p205-218

PRESCOTT LF, PEARD MC, WALLACE IR.
Accidental hypothermia a common condition.
Brit.Med.J. 1962,2,1367-1370

PUGH LG.
Accidental hypothermia in walkers, climbers and campers.
Brit.Med.J. 1966,1,123-129

READ AE, EMSLIE-SMITH D, COUGH KR, HOLMES R.
Pancréatitis and accidental hypothermia. Lancet 1961,2,1219-1221

ROLLY G et MALCOLM-THOMAS B.
Mesure de la consommation d'O2 au cours des hypothermies modérées.
Anesth.Anal.Réan. 1970,27,2,321-329

ROSENFELD JB.
Acid-base balance and electrolyte disturbances in hypothermia
Amer.J.Cardiol. 1963, 12, 678-682

ROSENTHAL TB.
The effects of temperature on the pH blood and plasma in vitro
J.Biol.Chem. 1948,173,25

ROSIN AJ et EXTON-SMITH AN
Clinical features of accidental hypothermia with some observations of thyroïd fonction. Brit.Med.J. 1964,1,16-19

ROTHFELD
Hypothermic hump. J.A.M.A. 1970, 213,4,626

SANO ME et SMITH CW.
J.Lab.Clin.Med. 1940, 26, 443

SCHUBIN H et WEIL MH.
The mecanism of shock following suicidal doses of Barbiturates, Narcotics and tranquillizer drugs, with observations of the effects of treatment. Amer.J.Med. 1965,38,853-863

SEVERINGHAUS JW.
Respiration and hypothermia. Ann.N.Y.Acad.Sciences 1959,80,384

TOMASZEWSKI W.
Changement E.C.G. observés chez un homme mort de froid
Arch.Mal.Coeur 1938, 31,525-528

WEISS M.
Rein et hypothermie. Actual.Néphro.Hôp.Necker 1962,p201-236

WEBB-PEPPLOC MM et SHEPERD JT.
Veins and their control
New Engl.J.Med. 1968, 278, 317

WYNNE NA et FULLER JA
Electrocardiographic changes in hypothermia
Brit.Heart J. 1960,22, 642-646

Vu et Permis d'imprimer
Le Recteur de l'académie de Paris
R.MALLET

Vu le Doyen de la Faculté
P.CASTAIGNE

Vu le Président de Thèse
M.GOULON